



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 502**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716859 .7**

96 Fecha de presentación : **15.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125792**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Derivados de purina como inmunomodulares.**

30 Prioridad: **19.02.2007 US 890523 P**
14.09.2007 US 972313 P
18.01.2008 US 21921

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

73 Titular/es: **GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72 Inventor/es: **Lazarides, Linos;**
Smith, Stephen, Allan;
Stocker, Richard y
Theobald, Colin, Jack

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 502 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen, a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular enfermedades infecciosas, cáncer, y enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo rinitis alérgica y asma, y como adyuvantes de vacunas.

Los vertebrados se ven constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunitaria para eliminar los patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmunológico innato, que está mediada por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en las últimas etapas de la infección y también permite generar memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es muy específica, debido al amplio repertorio de linfocitos con receptores específicos de antígeno que han sufrido reordenación génica.

Inicialmente se pensó que la respuesta inmunitaria innata era inespecífica, pero actualmente se sabe que es capaz de discriminar entre lo propio y una variedad de patógenos. El sistema inmunológico innato reconoce los microbios *mediante* un número de receptores de reconocimiento de patrones codificados por líneas germinales (PRR) que tienen una serie de características importantes. Los PRR reconocen los componentes microbianos, conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP), que son esenciales para la supervivencia del microorganismo. Los PRR se expresan de forma constitutiva en el huésped en todas las células de un tipo dado y son independientes de la memoria inmunológica. Estos receptores incluyen los receptores de tipo Toll recientemente identificados (TLR), los receptores de tipo dominio de oligomerización de nucleótidos (NLR) y los receptores de tipo génico inducibles mediante ácido retinoico (RLR) (Creagh EM, O'Neill LA., *Trends Immunol.* 2006 27(8): 352-7).

Clave para la generación de una respuesta inmunitaria innata eficaz en los mamíferos son los mecanismos que provocan la inducción de interferones y otras citocinas que actúan sobre las células induciendo una serie de efectos. Estos efectos pueden incluir la activación de la expresión génica antiinfecciosa, la activación de la presentación de antígenos en las células para provocar una potente inmunidad específica de antígeno y la estimulación de la fagocitosis en las células fagocíticas.

El interferón se describió por vez primera como una sustancia que podría proteger a las células de la infección vírica (Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser.*

B. Biol. Sci. 1957, 147:258-267). En el hombre, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes del cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN α) y una isoforma de interferón beta (IFN β). El IFN α recombinante fue la primera sustancia terapéutica biológica autorizada y se ha convertido en un tratamiento importante de las infecciones víricas y en el cáncer. Además de la actividad antiviral directa en las células, se sabe que los interferones son moduladores potentes de la respuesta inmunitaria y actúan sobre las células del sistema inmunológico.

Como tratamiento de primera línea contra la enfermedad provocada por el virus de la hepatitis C (VHC), las combinaciones de interferones pueden ser muy eficaces en la reducción de la carga vírica y en algunos sujetos en la eliminación de la replicación vírica. Sin embargo, muchos pacientes no consiguen mantener una respuesta antiviral sostenida y en estos pacientes no puede controlarse la carga vírica. Además, el tratamiento con interferón inyectado puede asociarse con una serie de efectos adversos indeseados que se ha demostrado que afectan al cumplimiento terapéutico (Dudley T, O'Donnell K, Haydon G, Mutimer D. *Gut*. 2006 55(9): 1362-3).

La administración de un compuesto de moléculas pequeñas que pudiera estimular la respuesta inmunitaria innata, incluida la activación de los interferones de tipo I y otras citocinas, sería una estrategia importante para el tratamiento o prevención de enfermedades humanas incluidas las infecciones víricas. Este tipo de estrategia inmunomoduladora presenta el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles no sólo en las enfermedades infecciosas sino en el cáncer (Krieg. *Curr. Oncol. Rep.* 2004; 6(2): 88-95), las enfermedades alérgicas (Moisan y cols., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 290(5): L987-95), otras afecciones inflamatorias tales como enfermedad de colon irritable (Rakoff-Nahoum S., *Cell*. 2004, 23; 118(2):229-41), y como adyuvantes de vacunas (Persing y cols. *Trends Microbiol.* 2002; 10(10 Supl): S32-7).

Los mecanismos que conducen a la inducción de los interferones de tipo I se entienden solo parcialmente. Un mecanismo que puede conducir a la inducción del interferón en muchos tipos celulares es el reconocimiento del ARN vírico bicatenario por las ARN helicasa RIG-I y MDA5. Se cree que este mecanismo es el mecanismo primario por el que se inducen los interferones en la infección de las células por el virus Sendai.

Otros mecanismos para la inducción de los interferones actúan mediante sucesos de señalización dependientes de TLR. En el hombre, las células dendríticas plasmacitoides (pDC) son células productoras profesionales de interferones, con capacidad de producir grandes cantidades de interferones como respuesta, por ejemplo, a la infección vírica. Se ha demostrado que estas pDC expresan preferentemente TLR7 y TLR9 y la estimulación de estos

receptores con ARN o ADN vírico respectivamente puede inducir la expresión de interferón alfa.

Se han descrito agonistas oligonucleotídicos de TLR7 y TLR9, y agonistas con base purínica de moléculas pequeñas de TLR7 que pueden inducir interferón alfa en estos tipos celulares en animales y en el hombre (Takeda K. y cols, *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, 21: 335-76). Los agonistas de TLR7 incluyen los compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósidos tales como loxorribina y 7-tia-8-oxoguanosina que se sabe desde hace tiempo que inducen el interferón alfa.

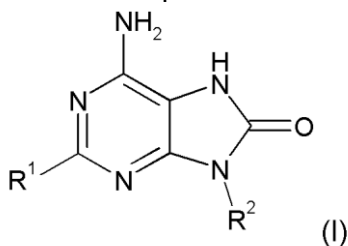
Sigue estando poco claro cómo los compuestos de tipo purina de moléculas pequeñas pueden inducir los interferones de tipo I y otras citocinas dado que no se han identificado las dianas moleculares de estos inductores conocidos. Sin embargo, se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar los inductores de moléculas pequeñas de interferón IFN α humano (independientemente del mecanismo) que se basa en la estimulación de las células donantes humanas primarias con compuestos, y se divulga en el presente documento.

Breve descripción de la invención

Se ha demostrado que los compuestos de la invención son inductores de interferón humano y pueden poseer un perfil mejorado con respecto a los inductores de interferón humano conocidos, por ejemplo potencia mejorada. Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, y enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias por ejemplo rinitis alérgica y asma, y también pueden ser de utilidad como adyuvantes de vacunas.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



en la que

R¹ es (alquil C₁₋₈)amino, alcoxi C₁₋₈, (cicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₆)amino, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)alcoxi C₂₋₃, o Het^b-alcoxi C₁₋₃;

Het^b es un heterociclo alifático saturado de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -Het;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

Het es un heterociclo alifático saturado de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno, heterociclo que puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-4} ;

5 y sus sales y solvatos.

En una realización adicional, R^1 es (alquil C_{1-6})amino, alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino, (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})alcoxi C_{2-3} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} .

En una realización adicional, R^1 es n -butoxi, n -butilamino, 2,2-dimetilpentiloxi, n -pentilamino, 3-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutilamino, 3-metilbutilamino, 1-
10 metilbutilamino, 2-(ciclopropil)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, (1-metil-2-metoxi)etoxi, ciclohexilmetilamino, ciclopentilmetilamino, 2-(ciclopropil)etilamino, 2-(metil)propoxi, ciclohexilmetoxi, metoxietoxi, (2-tetrahidrofuranil)metoxi, (2-tetrahidro-2H-piranil)metoxi, o 2-(isopropoxi) etoxi.

En una realización adicional, R^1 es n -butilamino, n -butoxi, o 2-(ciclopropil)etoxi.

En una realización adicional, R^1 es n -butilamino, n -butoxi, (*R*)-1-metilbutiloxi, (*S*)-1-
15 metilbutiloxi, o 2-(ciclopropil)etoxi.

En una realización adicional, n es 1.

En una realización adicional, n es 2.

En una realización adicional, n es 3.

En una realización adicional, n es 4.

20 En una realización adicional, Het es tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

En una realización adicional, Het es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, o tetrahidrofuran-3-ilo.

25 En una realización adicional, Het es tetrahidro-2H-piran-3-ilo.

En una realización adicional, Het es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

30 En una realización adicional, cuando n es 1, entonces Het es tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

En una realización adicional, cuando n es 2, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo, o tetrahidrofuran-3-ilo.

En una realización adicional, cuando n es 3, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-3-ilo.

35 En una realización adicional, cuando n es 4, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-3-ilo.

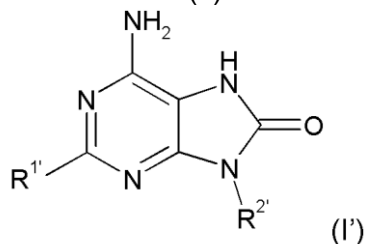
En una realización adicional, cuando n es 1, entonces R^2 es tetrahidro-2H-piran-4-il o tetrahidrofuran-3-il.

En una realización adicional, cuando n es 2, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-3-il, tetrahidro-2H-piran-2-il, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidrofuran-3-il, o tetrahidrofuran-2-il.

En una realización adicional, cuando n es 3, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-3-il, tetrahidro-2H-piran-2-il, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidrofuran-3-il, o tetrahidrofuran-2-il.

En una realización adicional, cuando n es 4, entonces Het es tetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-3-il, tetrahidro-2H-piran-2-il, 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidrofuran-3-il, o tetrahidrofuran-2-il.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de la fórmula (I), que son compuestos de la fórmula (I'):



en la que

$R^{1'}$ es n-butilamino, n-butoxi, o ciclopropiletoxi;

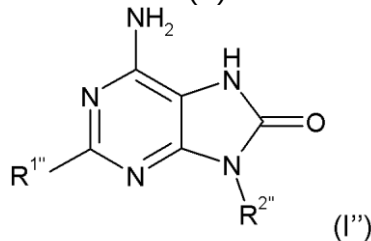
$R^{2'}$ es $-(CH_2)_n$ -Het';

n' es 1;

Het' es tetrahidro-2H-piran-4-il o tetrahidro-3-furanilo;

y sus sales y solvatos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de la fórmula (I), que son compuestos de la fórmula (I''):



en la que

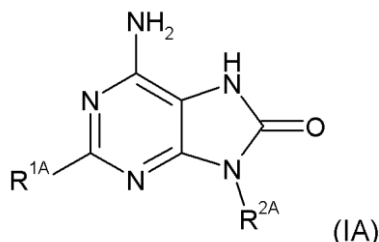
$R^{1''}$ es n-butilamino, n-butoxi, (R)-1-metilbutiloxi, (S)-1-metilbutiloxi, o 2-(ciclopropil)etoxi;

$R^{2''}$ es $-(CH_2)_n$ -Het'';

n'' es 2, 3 ó 4;

Hetⁿ es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, o tetrahydrofuran-2-ilo;
y sus sales y solvatos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos
5 de la fórmula (I), siendo compuestos de la fórmula (IA):



en la que R^{1A} es (alquil C₁₋₆)amino, o alcoxi C₁₋₆;

R^{2A} es -(CH₂)_nA-Het^A;

n^A es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

10 Het^A es un heterociclo alifático saturado de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno;

y sus sales y solvatos.

En una realización adicional, R^{1A} es n-butoxi o n-butilamino.

En una realización adicional, n^A es 1 ó 2.

15 En una realización adicional, cuando n^A es 1, entonces Het^A es tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, o tetrahydro-2H-piran-4-ilo.

En la siguiente lista se proporcionan ejemplos de compuestos de la fórmula (I) y forman un aspecto adicional de la invención:

- 20 6-amino-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butoxi-9-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
25 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butoxi-9-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
30 6-amino-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(pentilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(3-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(1-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;
 6-amino-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(ciclohexilmetil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(ciclopentilmetil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;

6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;

10 6-amino-2-[(2-metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(tetrahydro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
6-amino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

30 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1, y

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;

y sus sales y solvatos.

35 Los siguientes compuestos de la fórmula (I) forman un aspecto adicional de la invención:

6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;
 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;
 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero

5 1;

6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero
 2;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 isómero 1, y;

10 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 isómero 2;

y sus sales y solvatos.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) forman un aspecto adicional de la
 invención:

15 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;

6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;

6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 isómero 1;

20 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 isómero 2;

6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero
 1;

6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero
 2;

25 6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona, isómero 1;

6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona, isómero 2;

6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

30 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

35 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 5 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 10 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 15 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 20 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 30 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-

- 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 5 ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-
 purin-8-ona;
 10 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 15 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-
 purin-8-ona;
 20 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-
 8H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-
 25 dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-
 dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 30 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 8-ona;
 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-
 35 8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanyl)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanyl)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

10 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25 6-amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

y sus sales y solvatos.

30 Se proporciona de este modo como un aspecto adicional de la invención un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como agente terapéutico activo.

Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

35 Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como adyuvante de vacunas.

Se proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

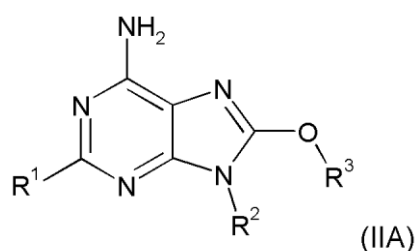
10 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 También se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos pueden prepararse según la metodología que se describe en el presente documento, y constituye un aspecto adicional de la presente invención.

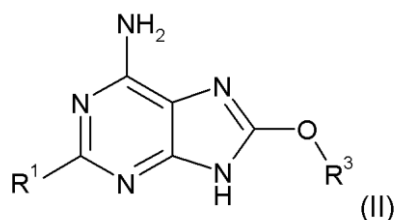
Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de la fórmula (IIA):



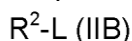
25 en la que R^1 y R^2 son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y R^3 es alquilo C_{1-6} , y a partir de ahí, si fuera necesario, realizar una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- (ii). preparar una sal o solvato del compuesto así formado.

30 En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (IIA) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II):



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (IIA), con un compuesto de fórmula (IIB):

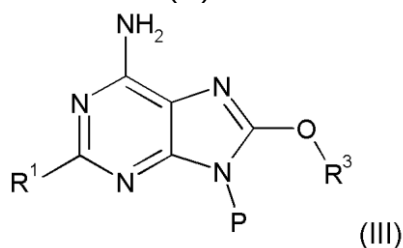


en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo alquilsulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo o un átomo de halógeno, tal como bromo.

En un aspecto de la invención, se usa un compuesto de la fórmula (II) en forma de una sal, por ejemplo la sal trifluoroacetato. Esta sal proviene de la desprotección de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, con ácido trifluoroacético, tal como se describe más adelante en el presente documento.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, habitualmente en forma de una sal, por ejemplo la sal trifluoroacetato, con un compuesto de fórmula (IIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, sin aislar el compuesto intermedio (IIA).

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (III):



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), P es un grupo protector, habitualmente un grupo tetrahydro-2H-piran-2-ilo, y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (IIA), con un agente de desprotección adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético (el uso de ácido trifluoroacético conlleva la formación de un compuesto de la fórmula (II) en forma de una sal trifluoroacetato).

En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (IIB) en la que L es un átomo

de halógeno puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IX):



en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y OG es un grupo saliente, por ejemplo un grupo alcanosulfonato tal como un grupo metanosulfonato, con un haluro de metal alcalino anhidro tal como bromuro de litio anhidro.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (IX), o un compuesto de la fórmula (IIB) en la que L es un grupo alquilsulfonilo, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (X):



en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con un agente activador adecuado, por ejemplo un haluro de alquilsufonilo tal como cloruro de metanosufonilo.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (X) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XI):



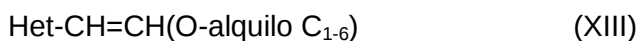
en la que Het y n son tal como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (X) en la que Het es 3-tetrahidropiranilo y n es un número entero que tiene un valor de 2 puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (XII):



en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro sódico.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):

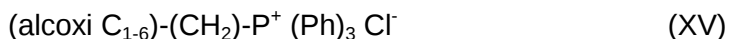


en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un ácido mineral adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico.

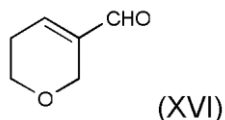
En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XIII) puede prepararse mediante reacción del compuesto de fórmula (XIV):



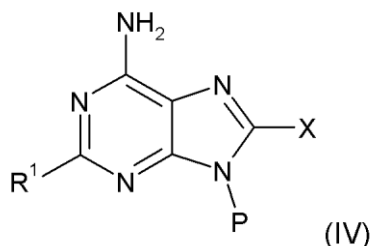
en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un compuesto de la fórmula (XV):



En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse mediante hidrogenación del compuesto de fórmula (XVI):

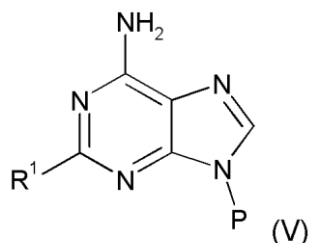


5 En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



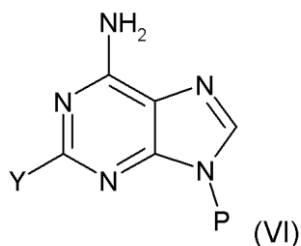
10 en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III), y X es un átomo de halógeno, por ejemplo bromo, con un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V):



15 en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III), con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo N-bromosuccinimida.

20 En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (V), en la que R¹ es alcoxi C₁₋₈, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alcoxi C₁₋₆, o Het^b-alcoxi C₁₋₃, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



en la que P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III) e Y es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, con un compuesto de la fórmula (VIA):



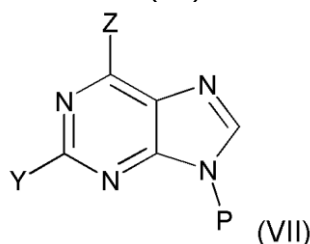
en la que R^1 es alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alcoxi C_{1-6} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} , en presencia de una base fuerte de potencia adecuada, por ejemplo metal sodio, hidruro sódico, o terc-butóxido sódico.

10 En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (V), en la que R^1 es (alquil C_{1-8})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VI) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula (VIB):



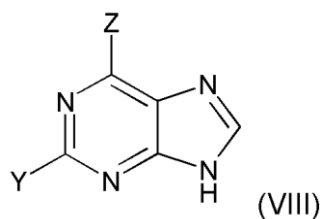
en la que R^1 es (alquil C_{1-6})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino.

15 En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (VI) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VII):



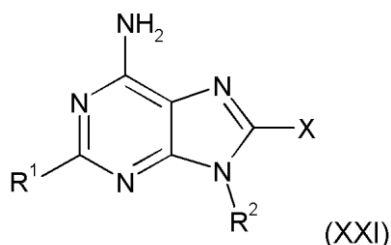
20 en la que P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (III), Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), y Z es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, con una solución alcohólica de amoníaco.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (VIII):



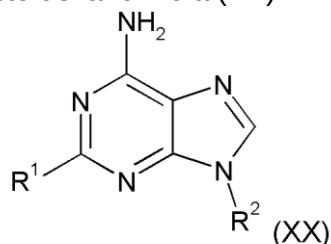
en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y Z es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VII), mediante reacción con un reactivo protector adecuado, por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirano.

Se proporciona además en un aspecto adicional de la invención, un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), procedimiento que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (XXI):



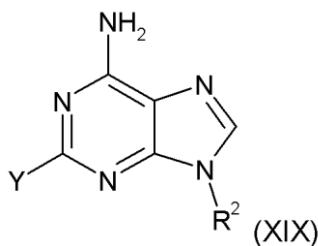
en la que R¹ y R² son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IV).

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XXI) puede prepararse mediante halogenación de un compuesto de la fórmula (XX):



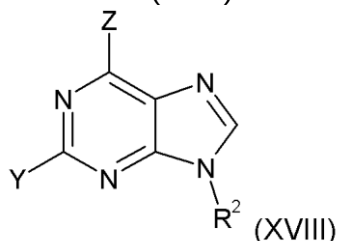
en la que R¹ y R² son tal como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto de la presente invención, un compuesto de la fórmula (XX), en la que R¹ es alcoxi C₁₋₈, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alcoxi C₁₋₆, o Het^b-alcoxi C₁₋₃ puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIX):



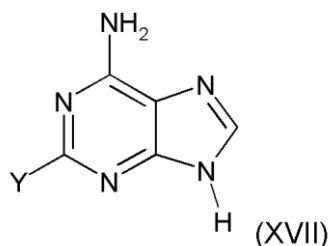
en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (VIA) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XIX) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), Z es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VII), y R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con amoníaco.

Un compuesto de la fórmula (XIX) también puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XVII):



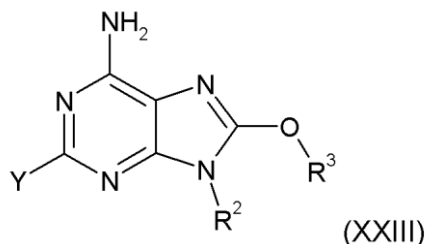
en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), con un compuesto de la fórmula (IIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XVIII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de la fórmula R^2 -OH, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XVII) puede prepararse

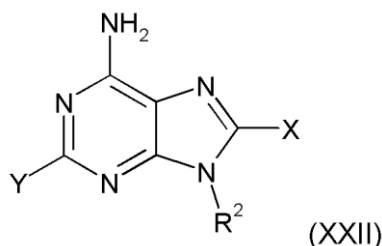
mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento con amoníaco.

En un aspecto adicional de la invención, un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es (alquil C_{1-8})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXIII):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IIA), con un compuesto de la fórmula (VIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (XXIII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXII):



en la que X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IV), Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con una fuente de anión alcóxido.

La presente invención abarca todas las combinaciones de realizaciones y aspectos que se describen en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe en términos conocidos y apreciados por los expertos en la técnica. Para una mayor facilidad de referencia, a continuación se definen ciertos términos. El hecho de que algunos términos se definan, sin embargo, no debería considerarse indicativo de que los términos definidos se usen de forma inconsistente con el significado ordinario ni, de forma alternativa, que ningún término no definido sea indefinido o no se use con

el significado habitual y aceptado. En vez de ello, se cree que todos los términos que se usan en el presente documento describen la invención de tal forma que una persona de experiencia ordinaria puede apreciar el alcance de la presente invención. Las siguientes definiciones se pretende que aclaren, pero que no limiten, los términos que se definen.

5 Las referencias a "alquilo" incluyen referencias a isómeros alifáticos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada del alquilo correspondiente, que de forma adecuada contiene hasta ocho átomos de carbono, por ejemplo hasta cuatro átomos de carbono o hasta tres átomos de carbono. Dichas referencias a "alquilo" también son aplicables cuando un grupo alquilo es parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquilamino o alcoxi. Ejemplos de dichos
10 grupos alquilo y grupos que contienen grupos alquilo son alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₈, (cicloalquil C₃₋₇)(alquil C₁₋₆)amino, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆, y (alcoxi C₁₋₃)alcoxi C₂₋₃.

Referencias a "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a anillos alifáticos heterocíclicos saturados monocíclicos que contienen 5 ó 6 átomos de carbono, y un heteroátomo, que es un heteroátomo de oxígeno. Ejemplos de dichos anillos heterocíclicos son tetrahidrofurano y
15 tetrahidropirano.

Las referencias a "cicloalquilo" se refieren a grupos alquilo monocíclicos que contienen entre tres y siete átomos de carbono, por ejemplo tres átomos de carbono, o cinco átomos de carbono, o seis átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Las referencias a "halógeno" se refieren a yodo, bromo, cloro o flúor, habitualmente bromo o cloro.

Debe entenderse que las referencias a continuación a compuestos de la invención quieren decir un compuesto de la fórmula (I) en forma de la base libre, o en forma de una sal, o en forma de un solvato.

25 Se apreciará a partir de lo anterior que en el alcance de la invención se incluyen todos los solvatos, hidratos, complejos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales farmacéuticamente aceptables y las sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero que pueden ser
30 de utilidad en la preparación de compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden derivarse a partir de ciertos ácidos inorgánicos u orgánicos, o ciertas bases inorgánicas u orgánicas.

La invención incluye en su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

35 Ejemplos de sales que son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales

farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Para una revisión de sales adecuadas véase Berge y cols., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977).

Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato, naftalenosulfonato, y fenilsulfonato.

Los ejemplos de sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio.

Las sales pueden formarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante precipitación a partir de solución seguida de filtración, o mediante evaporación del disolvente.

Habitualmente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (I) con un ácido fuerte adecuado (tal como ácidos bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, proporcionando la sal que habitualmente se aísla por ejemplo mediante cristalización y filtración.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los disolventes con puntos de ebullición elevados y/o los disolventes con una alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol isopropílico, y *N*-metil pirrolidinona pueden usarse para formar solvatos. Los solvatos de los compuestos de la fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término solvato engloba los solvatos tanto de un compuesto de base libre como de cualquier sal del mismo.

Ciertos compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y/o múltiples enlaces, y por lo tanto pueden existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención engloba todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluidos los isómeros geométricos y los isómeros ópticos, ya sea en forma de estereoisómeros individuales o en forma de sus mezclas incluidas las modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo menos de 5% en peso, o menos de 0,5% en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo menos del 5% en peso, o menos del 0,5% en peso, de su opuesto.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “Isómero 1” e “Isómero 2” y “Diastereoisómero 1” y “Diastereoisómero 2” se refieren al primer y segundo isómero o diastereoisómero en eluir respectivamente cuando se realizan las separaciones usando las condiciones cromatográficas que se especifican en el texto relevante. Se apreciará que el orden de elución puede cambiar dependiendo de las condiciones cromatográficas particulares que se empleen.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas tautómeras. Se entenderá que la presente invención engloba todos los tautómeros de los compuestos de la invención ya sea en forma de tautómeros individuales o de sus mezclas.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir en forma de polimorfos, todos los cuales se incluyen en el alcance de la presente invención. De interés particular son la forma o formas más estables termodinámicamente de los compuestos de la invención.

Ejemplos de estados de enfermedad en los que los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen efectos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también son de uso potencial como adyuvantes de vacunas.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos por lo tanto pueden ser de utilidad en el tratamiento de diversos trastornos, en particular en el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen, pero sin limitación, las provocadas por los virus de la hepatitis (por ejemplo virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), virus de la inmunodeficiencia humano, papillomavirus, herpesvirus, virus respiratorios (por ejemplo virus influenza, virus sincitial, rinovirus, metapneumovirus, parainfluenzavirus, SARS), y virus del oeste del Nilo. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de infecciones microbianas provocadas, por ejemplo, por bacteria, hongos o protozoos. Estas incluyen, pero sin limitación, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidiasis, neumocitosis, lepra, clamidia, enfermedad por criptococos, criptoesporidiosis, toxoplasmosis, leishmania, malaria, y tripanosomiasis.

Como moduladores potentes de la respuesta inmunitaria, los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos por lo tanto pueden ser de utilidad en el tratamiento de inflamación, que incluye pero sin limitación enfermedades

inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis eosinófila, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, artrosis, soriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome disneico, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística y dermatitis.

5 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que incluyen pero sin limitación artritis reumatoide, artritis soriásica, lupus eritematoso sistémica, enfermedad de Sjögren, espondilitis anquilosante, escleroderma, diabetes, rechazo de injertos, que incluye enfermedad del injerto contra el huésped, 10 enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de diversos cánceres, en particular en el tratamiento de cánceres que se sabe que responden a la inmunoterapia e 15 incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.

Los expertos en la técnica apreciarán que las referencias en el presente documento a tratamiento o terapia se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

20 Tal como se menciona en el presente documento, los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser de utilidad como agentes terapéuticos.

Tal como se indica, la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como agente terapéutico 25 activo.

Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato 30 farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como adyuvante de vacunas.

Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de rinitis alérgica.

Se proporciona también por lo tanto un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de asma.

35 Se proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

5 La presente invención también incluye un procedimiento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.

La presente invención también incluye un procedimiento para el tratamiento de rinitis alérgica, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma.

La presente invención también incluye un procedimiento para el tratamiento de asma, procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden formularse para la administración en cualquier forma conveniente.

Los compuestos de acuerdo con la invención, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, pueden formularse para la administración oral, tópica, inhalada, intranasal, bucal, parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intradérmica, o 25 intramuscular) o rectal. En un aspecto, los compuestos de la fórmula (I), y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se formulan para la administración oral. En un aspecto adicional, los compuestos de la fórmula (I), y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, se formulan para la administración tópica, por ejemplo administración intranasal.

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes 30 convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón glicolato sódico; 35 o agentes humectantes tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden estar

recubiertos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden ser en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar.

5 Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de
10 almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo manitol) según sea apropiado.

Las formulaciones para la administración intranasal incluyen formulaciones acuosas que
15 se administran a la nariz mediante gotas o mediante una bomba presurizada. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para la administración al pulmón o la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponadores, agentes de modificación de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas también pueden administrarse a la nariz o a otras
20 regiones de las vías respiratorias mediante nebulización.

Las formulaciones para la administración inhalada incluyen las acuosas, orgánicas o mezclas acuosas/orgánicas, formulaciones en polvo seco o cristalinas administradas a las vías respiratorias mediante una bomba presurizada o inhalador. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin y pueden proporcionarse con
25 excipientes convencionales tales como agentes tamponadores, agentes de modificación de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas también pueden administrarse a la nariz y otras regiones de las vías respiratorias mediante nebulización. Dichas formulaciones pueden ser soluciones o suspensiones o aerosoles acuosos administrados a partir de envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, usando un propelente adecuado. Las
30 composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser una suspensión o una solución y pueden contener un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contenga hidrógeno o sus mezclas, en particular hidrofluoroalcanos, en especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición en aerosol
35 opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la

técnica tales como tensioactivos por ejemplo ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o derivado del mismo por ejemplo tal como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y codisolventes por ejemplo etanol.

Los ungüentos, cremas y geles, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa u oleosa añadiendo agentes y/o disolventes espesantes y/o gelificantes. Dichas bases de ese modo, por ejemplo, pueden incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol de cetostearilo, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abeja, derivados de carboxipolimetileno y celulosa y/o monostearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Los polvos para la aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base en polvo, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes de solubilización, agentes de suspensión o conservantes.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para la administración transdérmica mediante formulación en parches u otros dispositivos (por ejemplo dispositivos de gas a presión) que administran el componente activo a la piel.

Para la administración bucal, las composiciones pueden ser en forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional.

Los compuestos y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse en forma de supositorios, por ejemplo con bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección embolada o infusión continua y puede presentarse en forma monodosis, por ejemplo en forma de ampollas, viales, infusiones de poco volumen o jeringuillas previamente cargadas o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. De

forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar. La presentación sólida seca puede prepararse cargando un polvo estéril asépticamente en envases estériles individuales o cargando una solución estéril estéricamente en cada envase y liofilizando.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas formulaciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo(s) o un componente antigénico que incluye pero sin limitación proteína, ADN, bacterias y/o virus vivos o atenuados o partículas tiroides, junto con uno o más componentes
10 con actividad adyuvante que incluye pero sin limitación sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones de lípido A y derivados, glucolípidos, otros agonistas de TLR tales como ADN de CpG o agentes similares, citoquinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

Los compuestos de la presente invención o las sales o solvatos farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos pueden emplearse solos o combinados con otros agentes terapéuticos. Los compuesto(s) de la presente invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) administrarse juntos o separados y, cuando se administran por separado, la administración puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las
20 cantidades del/de los compuesto(s) de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán de forma que pueda lograrse el efecto terapéutico combinado deseado. La administración combinada de un compuesto de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de
25 los mismos con otros agentes de tratamiento puede combinarse mediante la administración concomitante en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas que incluya cada una uno de los compuestos. De forma alternativa, la combinación puede administrarse de forma secuencial en la que se administra un agente de tratamiento primero y el otro segundo o viceversa. Dicha
30 administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

La presente invención puede usarse combinada con uno o más agentes de utilidad en la prevención o tratamiento de infecciones víricas. Ejemplos de dichos agentes incluyen: inhibidores de polimerasas tales como los que se describen en el documento WO
2004/037818-A1, así como los que se describen en los documentos WO 2004/037818 y WO
35 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los que

se describen en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasas tales como los inhibidores de proteasas de HIV saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de proteasas de HCV BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavidina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (que incluyen un agente que presenta actividad antioxidativa tal como inmunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasas tales como L-870,180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de los receptores de quimioquinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, así como los que se describen en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, y WO 2004/054581, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueantes de los canales de iones tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y oligonucleótidos de ARN de interferencia y no codificantes tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivirales de mecanismo de acción no determinado, por ejemplo los que se describen en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, y WO 2006/122011, y agentes similares. La presente invención también puede usarse combinada con otro u otros agentes que pueden ser de utilidad en la prevención o tratamiento de infecciones víricas por ejemplo inmunoterapias (por ejemplo con interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE y agentes similares.

El alcance de las combinaciones de compuestos de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos con agentes antivirales no se limita a las mencionadas anteriormente, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier

composición farmacéutica de utilidad para el tratamiento de enfermedad vírica. Tal como se ha indicado, en dichas combinaciones los compuestos de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y otros agentes antivirales pueden administrarse por separado o juntos. Además, un agente puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración del/de los otros(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse combinados con otro u otros agentes que pueden ser de utilidad en la prevención o tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o similar, por ejemplo; inmunoterapia con antígenos, antihistaminas, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores (por ejemplo agonistas de beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; tratamiento con anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptores por ejemplo entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas con antígenos (por ejemplo con interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de la presente invención y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse combinados con otro u otros agentes que pueden ser de utilidad en la prevención o tratamiento de cáncer, por ejemplo agentes quimioterapéuticos tales como agentes de alquilación, inhibidores de topoisomerasas, antimetabolitos, agentes antimitóticos, inhibidores de quinasas y agentes similares; tratamiento con anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, gemtuzumab y otros agentes similares; inmunoterapias (por ejemplo con interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas, agonistas de TLR y agentes similares) y terapia hormonal tal como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse solas o combinadas con al menos otro agente terapéutico de otras áreas terapéuticas, por ejemplo enfermedad gastrointestinal. Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden usarse combinadas con terapia de sustitución génica.

La invención incluye una combinación que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), o (a) sal(es) o solvato(s) farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para usar en forma de una formulación farmacéutica y así, las formulaciones

farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma representan un aspecto adicional de la invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos dependerá de un número de factores. Por ejemplo, la especie, edad y peso del receptor, la afección precisa que requiera tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración son todos factores a considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz finalmente debería ser según el juicio del médico a cargo. Independientemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen una dolencia, generalmente debería estar en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día. Más habitualmente la cantidad eficaz debería estar en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. De ese modo, para un mamífero adulto de 70 kg un ejemplo de una cantidad real al día habitualmente sería de 7 a 700 mg. Esta cantidad puede administrarse en una única dosis al día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis al día de tal forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención per se. Las dosis similares deberían ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones a las que se hace referencia en el presente documento.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse con cualquier frecuencia apropiada por ejemplo 1-7 veces a la semana. La posología precisa dependerá por supuesto de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y condición del paciente y la vía de administración particular que se elija.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Dicha unidad puede contener, como ejemplo no limitante, de 0,5 mg a 1 g de un compuesto de la fórmula (I) o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, dependiendo de la afección que se esté tratando, la vía de administración, y la edad, peso y afección del paciente. Las formulaciones monodosis preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se cita anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

De ese modo se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un

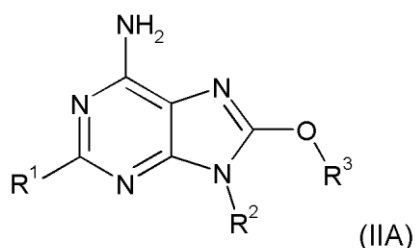
compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un procedimiento para preparar dicha composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En toda la descripción y las reivindicaciones siguientes, a no ser que el contexto dicte lo contrario, la palabra "comprender", y sus variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero mencionado o etapa o grupo de números enteros pero no excluyendo de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos pueden prepararse según la metodología que se describe más adelante, que constituye un aspecto adicional de la presente invención.

Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de la fórmula (IIA):



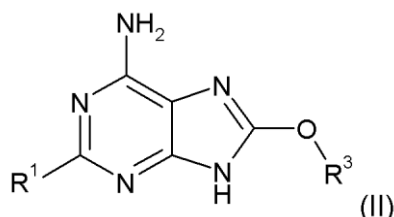
en la que R^1 y R^2 son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y R^3 es alquilo C_{1-6} , y a partir de ahí, si fuera necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- (ii). preparar una sal o solvato del compuesto así formado.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIA) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, y se trata con una solución de un ácido mineral adecuado en un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4-18 horas, y el disolvente se elimina a presión reducida proporcionando un material que después se suspende en agua. Puede añadirse una cantidad suficiente de un alcohol adecuado, por ejemplo metanol, puede hasta que se obtiene una solución. Se añade una base acuosa adecuada, por ejemplo solución 2 N de hidróxido sódico,

para llevar la mezcla a pH 7, y la solución puede concentrarse hasta que se forma una suspensión. El sólido se filtra después y se lava con agua antes de secar proporcionando un compuesto de la fórmula (I). De forma alternativa, la mezcla de reacción puede neutralizarse sin eliminar primero el disolvente, y el producto resultante se recuperó mediante filtración antes o después de eliminar una proporción del disolvente.

Un compuesto de la fórmula (IIA) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II):



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IIA), con un compuesto de fórmula (IIB):

R^2 -L (IIB)

en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo alquilsulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo o un átomo de halógeno, tal como bromo.

Por ejemplo, la sal trifluoroacetato de un compuesto de la fórmula (II) se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora, con carbonato potásico anhidro en un disolvente seco adecuado, por ejemplo DMF seca, y se deja enfriar a temperatura ambiente antes de añadir un compuesto de la fórmula (IIB). La reacción puede agitarse a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 20-40 horas, y puede calentarse si fuera necesario durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas, a una temperatura adecuada, por ejemplo hasta 90 °C. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. Los extractos en disolvente se secan, se evaporan a sequedad a presión reducida, y se purifican. Se apreciará que los tiempos de reacción y las temperaturas de reacción necesarias para llevar a cabo la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (IIB) proporcionando un compuesto de la fórmula (IIA) variarán dependiendo de la naturaleza precisa de los reactivos individuales que se usen, por ejemplo los tiempos de reacción y las temperaturas de reacción deben elegirse para asegurar que se obtiene un compuesto de la fórmula (IIA), pero que se minimiza o evita la N-alquilación a la posición 7.

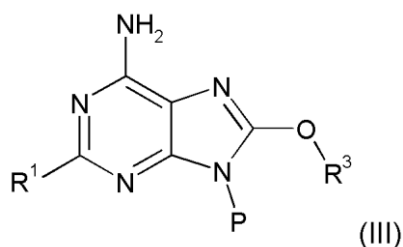
Un compuesto de la fórmula (II) puede usarse en forma de una sal, por ejemplo la sal

trifluoroacetato. Esta sal se produce a partir de la desprotección de un compuesto de la fórmula (III), por ejemplo, con ácido trifluoroacético, tal como se describe más adelante en el presente documento.

De forma alternativa, un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, habitualmente en forma de una sal, por ejemplo la sal trifluoroacetato, con un compuesto de la fórmula (IIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, sin aislar el compuesto intermedio (IIA).

Por ejemplo, a la sal trifluoroacetato de un compuesto de la fórmula (II) en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetil formamida seca (DMF), se añade una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico anhidro. La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora, y se enfría a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula (IIB) se añade después y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La reacción se inactiva con agua y se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se seca. La evaporación de la fase orgánica y la purificación del aceite así formado proporciona un producto que después se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, se trata con una solución de un ácido mineral adecuado en un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano, y se agita toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a presión reducida proporcionando un compuesto de la fórmula (I), que puede purificarse. Se apreciará que los tiempos de reacción y las temperaturas de reacción necesarios para lograr la reacción de una sal trifluoroacetato de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (IIB) proporcionando un compuesto de la fórmula (IIA) variarán dependiendo de la naturaleza precisa de los reactivos individuales que se usen, por ejemplo los tiempos de reacción y las temperaturas de reacción deben elegirse para asegurar que se obtiene un compuesto de la fórmula (IIA), pero que se minimiza o evita la N-alkilación a la posición 7.

Un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (III):



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), P es un grupo protector, habitualmente un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo, y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IIA), con un agente de desprotección adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético (el uso de ácido trifluoroacético produce la formación de un compuesto de la fórmula (II) en forma de una sal trifluoroacetato).

Por ejemplo, a una solución de un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol seco, se añade un agente de desprotección adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante 24-48 horas. La mezcla de reacción se concentra a una suspensión antes de diluir con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La suspensión se filtra y se lava con un pequeño volumen de disolvente, por ejemplo acetato de etilo, hasta que el filtrado es incoloro. El sólido restante se seca con aire y después a vacío proporcionando, en el caso en el que se usa ácido trifluoroacético como agente de desprotección, la sal trifluoroacetato de un compuesto de la fórmula (II). El filtrado obtenido anteriormente puede concentrarse proporcionando una suspensión espesa que después se diluye con un pequeño volumen de disolvente, por ejemplo acetato de etilo, y después se filtra y se seca proporcionando una segunda cosecha de la sal trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (II).

De forma alternativa, la mezcla de reacción puede concentrarse a presión reducida proporcionando un sólido, que después puede triturarse en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico.

Un compuesto de la fórmula (IIB) en la que L es un átomo de halógeno puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (IX):



en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y OG es un grupo saliente, por ejemplo un grupo alcanosulfonato tal como un grupo metanosulfonato, con un haluro de metal alcalino anhidro tal como bromuro de litio anhidro.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IX) y un agente de halogenación adecuado, por ejemplo bromuro de litio anhidro, en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona, se someten a reflujo agitando durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 3 horas. Después de dejar enfriar el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se trata con agua, y se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano. Los extractos de disolvente combinados se lavan, se secan y el disolvente se elimina a presión reducida

proporcionando un compuesto de la fórmula (IIB).

Un compuesto de la fórmula (IX), o un compuesto de la fórmula (IIB) en la que L es un grupo alquilsulfonilo, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (X):



5 en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con un agente activador adecuado, por ejemplo un haluro de alquilsulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo.

Por ejemplo, a una solución en agitación refrigerada sobre hielo de un compuesto de la fórmula (X) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, en un disolvente seco adecuado, 10 por ejemplo diclorometano seco, se añade, gota a gota, un agente activador adecuado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 16 horas, después se lava con hidrogenocarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrae de nuevo con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo diclorometano, y los extractos orgánicos se lavan, se secan y 15 el disolvente se elimina a presión reducida proporcionando un compuesto de la fórmula (IX).

Un compuesto de la fórmula (X) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XI):



20 en la que Het y n son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio.

Por ejemplo, una solución en agitación de un compuesto de la fórmula (XI) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco, se enfría, por ejemplo usando un baño con hielo, y se añade una solución de hidruro de litio y aluminio en un disolvente 25 adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco, gota a gota en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo menos de 15 °C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y, después de un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 3 horas, se vuelve a enfriar usando, por ejemplo, un baño con hielo, y se añade una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico 5 N a la vez que se mantiene una 30 temperatura adecuada, por ejemplo menos de 10 °C. Después se añade un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico, y el sólido resultante se filtra y se lava con más disolvente orgánico, por ejemplo éter dietílico. Los filtrados combinados después se evaporan proporcionando un compuesto de la fórmula (X).

Un compuesto de la fórmula (X) en la que Het es 3-tetrahidropiraniolo y n es un número 35 entero que tiene un valor de 2 puede prepararse mediante reacción del compuesto de la

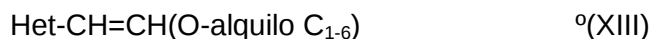
fórmula (XII):



en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro sódico.

5 Por ejemplo, una suspensión de un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, se enfría, por ejemplo usando un baño con hielo, y se añade una solución del compuesto de la fórmula (XII) en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol gota a gota agitando durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 10 minutos. Después de un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 15 minutos,
10 se retira el baño de hielo y después de un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 3 horas, la mezcla se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora. Después de enfriar, el disolvente se evapora y el residuo se trata con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo diclorometano. Los extractos combinados se lavaron, se secaron y se evaporaron proporcionando el
15 compuesto de la fórmula (X) en la que Het es 3-tetrahidropiranilo y n es un número entero que tiene un valor de 2.

El compuesto de la fórmula (XII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):



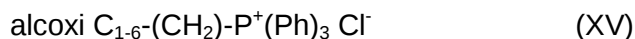
20 en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un ácido mineral adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico.

Por ejemplo, a una solución en agitación de un compuesto de la fórmula (XIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, se añade un ácido mineral adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico 2 N. Después de un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora,
25 la mezcla se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter. El extracto orgánico después se lava, se seca y se evapora proporcionando el compuesto de la fórmula (XII).

Un compuesto de la fórmula (XIII) puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (XIV):



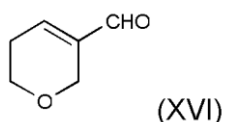
en la que Het es 3-tetrahidropiranilo, con un compuesto de la fórmula (XV):



Por ejemplo, una suspensión de un compuesto de la fórmula (XV) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco, se enfría a una temperatura adecuada, por
35 ejemplo menos 40 °C usando, por ejemplo, un baño refrigerante que contiene una mezcla de

hielo carbónico y acetona, y se añade una solución de una base fuerte adecuada, por ejemplo terc-butóxido potásico en un disolvente seco adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco, gota a gota agitando en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 45 minutos, la mezcla se enfría
 5 adicionalmente a menos 65 °C usando, por ejemplo, un baño refrigerante que contiene una mezcla de hielo carbónico y acetona, y se añade una solución del compuesto de la fórmula (XIV) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco gota a gota. El baño refrigerante se elimina y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se agita durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 30
 10 minutos, y después se inactiva vertiendo sobre hielo. La mezcla es después se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo éter, y los extractos combinados se lava, se seca y se evapora proporcionando un un compuesto en bruto de la fórmula (XIII), que puede purificarse mediante, por ejemplo, cromatografía.

El compuesto de la fórmula (XIV) puede prepararse mediante hidrogenación del
 15 compuesto de la fórmula (XVI):

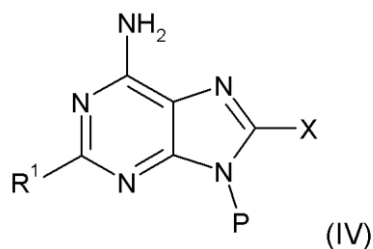


Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XVI) en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, se trata con catalizador de paladio sobre carbono al 10% en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, después se hidrogena a temperatura y presión
 20 ambientes durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 30 minutos. El catalizador se elimina mediante filtración y el filtrado se evapora proporcionando el compuesto de la fórmula (XIV).

El compuesto de la fórmula (XVI) puede prepararse a partir de acroleína.

Por ejemplo, se añade ácido clorhídrico concentrado a agua seguido de acroleína y un
 25 disolvente adecuado, por ejemplo tolueno. La mezcla en agitación se calienta a reflujo a 75 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora cuando el reflujo se modera gradualmente. Después de dejar enfriar, se añade una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, hasta que la mezcla se basifica y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan
 30 y se evaporan proporcionando un producto en bruto. El compuesto de la fórmula (XVI) se obtiene a partir de la mezcla en bruto mediante destilación.

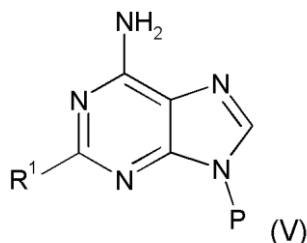
Un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III), y X es un átomo de halógeno, por ejemplo bromo, con un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IV) se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura de reflujo a justo por debajo de la temperatura de reflujo, con una solución alcohólica de un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo 25% de metóxido sódico en metanol, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2-8 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se fracciona entre las fases acuosa y no acuosa adecuadas, por ejemplo acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae repetidamente en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan, se secan y después se someten a presión reducida proporcionando un compuesto de la fórmula (III).

Un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (V):

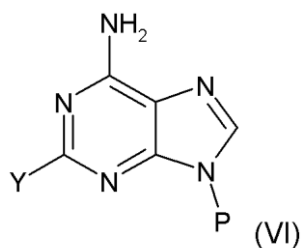


en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III), con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo N-bromosuccinimida.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (V) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo, y se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 °C. A esta solución se añade N-bromosuccinimida en porciones, a la vez que se mantiene una temperatura adecuada, por ejemplo menos de 3 °C. La mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 2-3 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 30 minutos, antes de dejar calentar a temperatura ambiente y después se agita

durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 6 horas. La mezcla de reacción después se lava con agua. La fase orgánica se seca/se separa usando vidrio poroso hidrófobo y se evapora proporcionando un compuesto en bruto de la fórmula (IV), que puede purificarse.

Un compuesto de la fórmula (V), en la que R^1 es alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} ,
 5 (alcoxi C_{1-6})alcoxi C_{1-6} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} , puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



en la que P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un
 compuesto de la fórmula (III) e Y es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, con un
 10 compuesto de la fórmula (VIA):

R^1 -H (VIA)

en la que R^1 es alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alcoxi C_{1-6} , o Het^b-
 alcoxi C_{1-3} , en presencia de una base fuerte de potencia adecuada, por ejemplo metal sodio,
 hidruro sódico, o terc-butóxido sódico.

Por ejemplo, a un compuesto de la fórmula (VIA), por ejemplo butan-1-ol, se añade en
 porciones una base fuerte, por ejemplo terc-butóxido sódico. La mezcla se agita hasta que se
 vuelve homogénea antes de añadir un compuesto de la fórmula (VI) a la solución. La mezcla de
 reacción es después se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 100 °C, durante un
 periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La mezcla de reacción se somete a
 20 presión reducida eliminando la mayor cantidad posible de un compuesto de la fórmula (VIA)
 antes de fraccionarse entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico y agua.
 La fase orgánica se separa y la fase acuosa puede volverse a extraer con más disolvente
 orgánico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre un agente secante adecuado, por
 ejemplo sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se elimina mediante filtración y el
 25 filtrado se evapora a presión reducida proporcionando un compuesto de la fórmula (V) en la
 que R^1 es alcoxi C_{1-6} , que después puede hacerse reaccionar, por ejemplo, azeotropizando con
 tolueno y someterse a presión reducida.

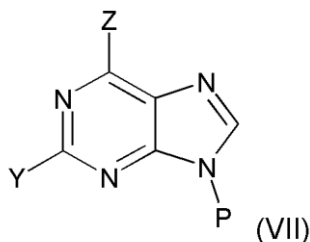
Un compuesto de la fórmula (V), en la que R^1 es (alquil C_{1-8})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VI) tal
 30 como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de la fórmula (VIB):

R¹-H (VIB)

en la que R¹ es (alquil C₁₋₆)amino o (cicloalquil C₃₋₇)C₁₋₆amino.

Por ejemplo, a una solución de un compuesto de la fórmula (VI) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo etilenglicol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, y en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, se añade un compuesto de la fórmula (VIB). La reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 120 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a vacío proporcionando un compuesto de la fórmula (V) en la que R¹ es (alquil C₁₋₆)amino.

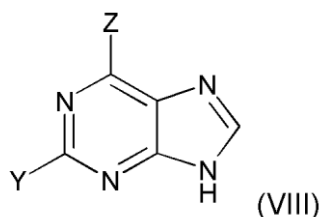
Un compuesto de la fórmula (VI) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VII):



en la que P es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (III), Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), y Z es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, con una solución alcohólica de amoniaco.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VII) se calienta con solución 2 M de amoniaco en un alcohol adecuado, por ejemplo, alcohol isopropílico, a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas, se añade una cantidad adicional del amoniaco alcohólico para disociar la torta resultante y la mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo adicional adecuado, por ejemplo 9 horas, hasta que se completa la reacción. A la mezcla de reacción se añade agua y el producto sólido se elimina por filtración. Después el sólido se lava, por ejemplo con una mezcla de alcohol isopropílico y agua, y después se seca al aire con succión proporcionando una primera cosecha. El filtrado puede volverse a filtrar después de reposar durante 12-18 horas proporcionando una segunda cosecha y después las cosechas se secan *al vacío*.

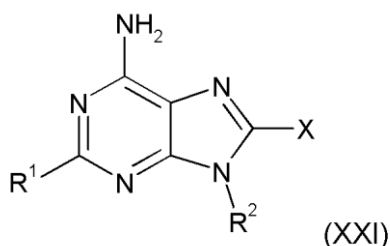
Un compuesto de la fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (VIII):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y Z es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VII), mediante reacción con un reactivo protector adecuado, por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirano.

Por ejemplo, a un compuesto de la fórmula (VIII) se añade un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, seguido de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 °C, y después se añade 3,4-dihidro-2H-pirano. La mezcla de reacción después se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4 horas. La mezcla de reacción después se evapora a vacío proporcionando un compuesto de la fórmula (VII).

La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), procedimiento que comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (XXI):

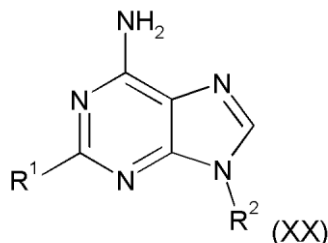


en la que R¹ y R² son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I) y X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IV).

Por ejemplo, a una solución de un compuesto de la fórmula (XXI) en un disolvente adecuado, por ejemplo n-butanol seco, se añade un ácido mineral concentrado adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente. La reacción después se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 80-120 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 0,5-8 horas. Después se reduce volumen de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante concentración a vacío, se añade agua y la mezcla se neutraliza mediante la adición de una base acuosa adecuada, por ejemplo solución de hidróxido sódico. Después se aísla el producto y se purifica por medios convencionales, por ejemplo el producto puede aislarse mediante filtración y purificarse

mediante cromatografía.

Un compuesto de la fórmula (XXI) puede prepararse mediante halogenación de un compuesto de la fórmula (XX):



5 en la que R^1 y R^2 son tal como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I).

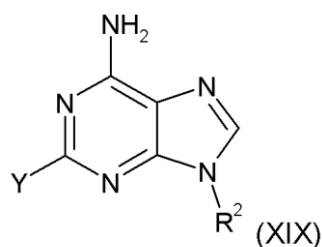
Cuando R^1 es (alquil C_{1-8})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino, la halogenación de un compuesto de la fórmula (XX) puede acometerse, por ejemplo, de la forma siguiente:

A una solución de un compuesto de la fórmula (XX) en un disolvente seco adecuado,
 10 por ejemplo cloroformo seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente se añade N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo una hora. La mezcla de reacción después se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se lava con agua. La fase orgánica después se seca, por ejemplo pasando a
 15 través de una frita hidrofóbica, y se concentra.

Cuando R^1 es alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})alcoxi C_{2-3} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} , la halogenación de un compuesto de la fórmula (XX) puede acometerse, por ejemplo, de la forma siguiente:

Un compuesto de la fórmula (XX) se disuelve en ácido acético glacial antes de añadir
 20 acetato sódico. La mezcla después se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo en un el baño de hielo, y gradualmente se añade bromo. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, antes de calentar a una temperatura adecuada, por ejemplo en un dispositivo calefactor ajustado a una temperatura de 60-80 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 3-6 horas. La mezcla de
 25 reacción se inactiva con solución de tiosulfato sódico y después el pH se ajusta a 6-7 mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla después se extrae en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina.

Un compuesto de la fórmula (XX), en la que R^1 es alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} ,
 30 (alcoxi C_{1-6})alcoxi C_{1-6} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIX):



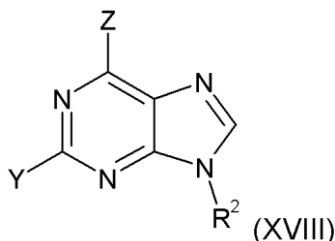
en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (VIA) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XIX) se añade a una suspensión de un compuesto de la fórmula (VIA) y una base fuerte, por ejemplo terc-butóxido sódico. La mezcla de reacción después se calienta, por ejemplo en un horno microondas, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 20-45 minutos a una temperatura adecuada, por ejemplo 90-120 °C. La mezcla de reacción después se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se seca, por ejemplo pasando a través de una frita hidrofóbica, y se concentra. El compuesto de la fórmula (XX) puede aislarse por medios convencionales, por ejemplo trituración seguida de filtración.

Un compuesto de la fórmula (XX), en la que R^1 es (alquil C_{1-8})amino, (cicloalquil C_3-7)(alquil C_{1-6})amino, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIX) con un compuesto de la fórmula (VIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, una solución de un compuesto de la fórmula (XIX) en un disolvente adecuado, por ejemplo ciclohexilamina, se calienta, por ejemplo en un horno microondas, a una temperatura adecuada, por ejemplo 150-180 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo cinco minutos. La mezcla de reacción en bruto después se purifica mediante, por ejemplo cromatografía.

Un compuesto de la fórmula (XIX) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII):

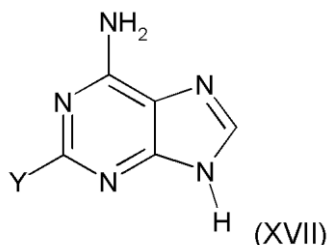


en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), Z es tal como se ha definido anteriormente en el presente

documento para un compuesto de la fórmula (VII), y R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con amoníaco.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (XVIII) (que puede contener óxido de trifenilfosfina residual como impureza a partir de la síntesis de un compuesto de la fórmula (XVIII)), se calienta con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo amoníaco 2 M en alcohol isopropílico, a una temperatura adecuada, por ejemplo 40-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La mezcla de reacción después se evapora a sequedad y el producto se purifica mediante recristalización a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol.

Un compuesto de la fórmula (XIX) también puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XVII):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), con un compuesto de la fórmula (IIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, a una suspensión de un compuesto de la fórmula (XVII) y una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, se añade un compuesto de la fórmula (IIB). La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 80-100 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La mezcla de reacción después se toma en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de cloroformo y alcohol isopropílico y se extrae con agua. La fase orgánica después se separa, se seca por ejemplo pasando a través de una frita hidrofóbica, y se concentra.

Un compuesto de la fórmula (XVIII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de la fórmula R^2 -OH, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I).

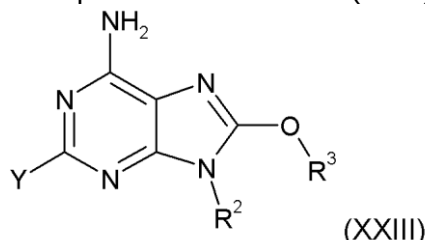
Por ejemplo, una mezcla de un compuesto de la fórmula (VIII) y un compuesto de la fórmula R^2 -OH se disuelve en un disolvente seco adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano seco. A esta solución se añade trifenilfosfina, seguida de azodicarboxilato de diisopropilo (gota a gota). La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de aproximadamente

45 °C enfriando, por ejemplo con un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción después se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se inactiva con agua, y se extrae en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua, y después se seca por ejemplo pasando a través de una frita hidrofóbica, y se concentra a presión reducida. El producto en bruto puede purificarse por medios convencionales, por ejemplo cromatografía.

Un compuesto de la fórmula (XVII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento con amoníaco.

Por ejemplo, una mezcla de un compuesto de la fórmula (VIII) y solución de amoníaco en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol isopropílico, se agita y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 100-140 °C en un autoclave durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La reacción después se enfría y se concentra proporcionando un compuesto de la fórmula (XVII).

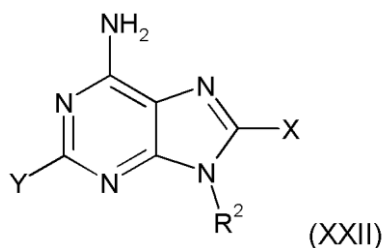
La presente invención incluye un procedimiento de síntesis para un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es (alquil C_{1-8})amino o (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino, que puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXIII):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI), R^2 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), y R^3 es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IIA), con un compuesto de la fórmula (VIB) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Por ejemplo, una mezcla de un compuesto de la fórmula (XXIII) y un compuesto de la fórmula (VIB) se calienta, por ejemplo en un horno microondas, a una temperatura adecuada, por ejemplo 150-190 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 10-20 minutos. La mezcla de reacción después se concentra proporcionando un producto en bruto que se purifica por medios convencionales, por ejemplo cromatografía.

Un compuesto de la fórmula (XXIII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXII):



en la que X es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (IV), Y es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (VI) y R² es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de la fórmula (I), con una fuente de anión alcóxido.

Por ejemplo, a una solución de un compuesto de la fórmula (XXII) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol seco, se añade una base adecuada, por ejemplo solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se agita a reflujo durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 15-45 minutos. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, y se concentra. El residuo obtenido se tritura con agua y se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava, se seca, se filtra y se concentra proporcionando un producto sólido que puede purificarse por medios convencionales, por ejemplo cromatografía.

Un compuesto de la fórmula (XXII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XIX) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un agente de halogenación.

Por ejemplo, a una solución de un compuesto de la fórmula (XIX) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo cloroformo, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se añade un agente de halogenación adecuado, por ejemplo N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-70 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-7 horas. La mezcla de reacción se enfría, por ejemplo a temperatura ambiente, se toma en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se lava con agua. La fase orgánica después se seca por ejemplo pasando a través de una frita hidrofóbica, y se concentra.

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas tal como se usan en el presente documento. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas que no se incluyen a continuación será fácilmente obvio para los expertos en la técnica.

DCM	Diclorometano
-----	---------------

DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
h	horas
HCl	Ácido clorhídrico

HPLC Cromatografía líquida de alta resolución

ISCO Companion Equipo de cromatografía ultrarrápida automatizado con análisis de fracciones mediante absorción UV disponible en Presearch Limited, Basingstoke, Hants., RG24 8PZ, Reino Unido

MDAP HPLC HPLC de fase inversa en una columna C18 usando una solución en gradiente con dos disolventes con (A) agua que contiene ácido fórmico (0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contiene ácido fórmico (0,05%) como eluyentes, y análisis de las fracciones mediante espectroscopia de masas por electronebulización.

MeOH Metanol

Min. minutos

NBS N-Bromosuccinimida

Destilación Eliminación del disolvente a presión reducida

TBME Terc-butil metil éter

TFA Ácido trifluoroacético

iPr iso-propilo

t-Bu terc-butilo

Ms Mesilo

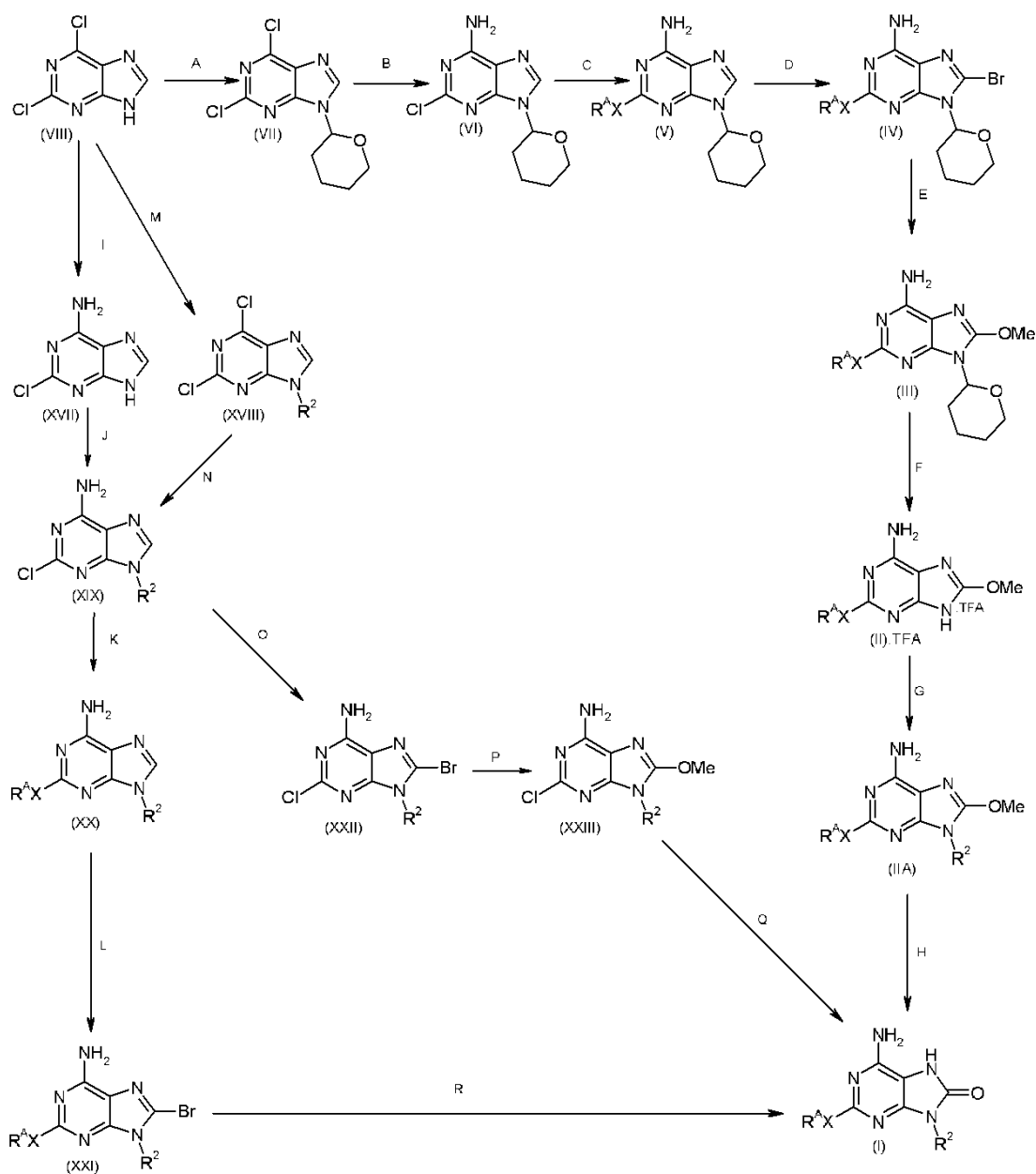
Ac Acetilo

n-Bu n-Butilo

Ph Fenilo

Los procedimientos de síntesis que se describen anteriormente se resumen en el Esquema 1.

Esquema 1



Las condiciones de reacción para cada una de las etapas de síntesis del Esquema 1 se proporcionan a continuación:

A Dihidropirano/ácido paratoluenosulfónico, por ejemplo 50 °C durante 4 horas.

5 B Amoniacio/iPrOH, por ejemplo 50 °C durante 5 horas, después temperatura ambiente durante 12-18 horas, después 50 °C durante 9 horas; o 60 °C durante 4 horas.

C Para X = NH:-R^ANH₂/etilenglicol por ejemplo 120 °C durante 12-18 horas.

Para X = O:-R^AOH/KOtBu/dimetoxietano por ejemplo 93-110 °C durante 12-18 horas.

10

- R^AOH / KOtBu o NaH por ejemplo 50 °C durante 72 horas; o 12-18 horas, después 72 horas, o 80-90 °C durante 2-4 horas, o 100 °C durante 12-18 horas.
- D NBS en CH₂Cl₂ o CHCl₃ por ejemplo 0-20 °C durante 10 minutos a 6,5 horas, o temperatura ambiente durante 0,25 – 2 horas.
- 5 E NaOMe/MeOH por ejemplo reflujo 1–18 horas o 60 °C durante 12–48 horas.
- F TFA/MeOH por ejemplo temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- G K₂CO₃/DMF después R²L donde L = halógeno – Ancho por ejemplo 60 °C durante 1-1,5 horas, después;
- 10 a) 50 °C durante 2-18 horas, o;
- b) 60 °C durante 2-16 horas, o;
- c) 50 °C durante 12-18 horas, después 70 °C durante 8 horas, o;
- d) temperatura ambiente durante 39 horas después 50 °C durante 2 horas, o
- e) 50 °C durante 12-18 horas después 70 °C durante 8 horas, o;
- f) 50 °C durante 12-18 horas, después 90 °C durante 2 horas.
- 15 o donde L = OMs por ejemplo 60 °C durante 1-1,5 horas después;
- a) 90 °C durante 2-3,5 horas, o;
- b) 50 °C 5 horas, temperatura ambiente 16 horas, LiBr a 90 °C durante 8 horas, o;
- c) 60 °C durante 3-16 horas.
- 20 H HCl/1,4-dioxano por ejemplo temperatura ambiente durante 1-18 horas.
- I Amoniacó/iPrOH por ejemplo 120 °C durante 12-18 horas.
- J K₂CO₃/DMF después R²L donde L = halógeno, por ejemplo 90 °C durante 12-18 horas.
- K X = O: R¹OH/KOtBu por ejemplo 30 minutos. A 105 °C en un horno microondas.
- 25 X = NH: R¹NH₂ por ejemplo 170 °C en horno microondas durante 2-5 minutos.
- L X = O: Br₂/AcOH por ejemplo baño con hielo – temperatura ambiente después 70 °C durante 4 horas.
- X = NH: NBS en CHCl₃ por ejemplo temperatura ambiente durante 40 minutos – 1 hora.
- 30 M R₂OH/PPh₃/azodicarboxilato de diisopropilo por ejemplo temperatura ambiente -43 °C
- N Amoniacó/iPrOH por ejemplo 50 °C durante 12-18 horas.
- O NBS en CHCl₃ por ejemplo 60 °C durante 6 horas.
- P NaOH MeOH por ejemplo reflujo 0,5 horas.
- 35 Q R¹NH₂ puro por ejemplo 170 °C en horno microondas durante 10 – 15 minutos.

R^1NH_2 /etilenglicol por ejemplo 170 °C en horno microondas durante 2 x 30 minutos.
Después 180 °C en horno microondas durante 30 minutos.

R c. HCl conc/nBuOH por ejemplo 100 °C durante 0,5-6 horas.

Los compuestos de las fórmulas (VIA), (VIB), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), XV),
5 (XVI), y acroleína están disponibles comercialmente y pueden obtenerse, por ejemplo, en
Sigma-Aldrich, Reino Unido; TCI Europe, Bélgica; ABCR GmbH & Co. KG, Alemania; PharmaCore Inc., EE. UU.; Chemical Block Ltd., Rusia; Lancaster Synthesis (Alfa Aesar), Reino Unido, o pueden prepararse mediante analogía con procedimientos conocidos, por ejemplo los
que se describen en los textos de referencia estándar de metodología sintética tales como J.
10 March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición (1992), Wiley Interscience, o *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. y Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991), cada uno de los
cuales se incorpora por la presente por referencia en lo que se refiere a dichos procedimientos.

Ejemplos de otros grupos protectores que pueden emplearse en las vías de síntesis que
se describen en el presente documento y los medios para su eliminación pueden encontrarse
15 en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, J. Wiley and Sons, 1999,
que se incorpora por la presente por referencia en lo que se refiere a dichos procedimientos.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos que se describen anteriormente en
el presente documento, pueden emplearse los procedimientos convencionales de calentar y
enfriar, por ejemplo baños de aceite con regulación de temperatura o bloques calefactores con
20 regulación de temperatura y baños de hielo y sal o baños de hielo carbónico y acetona
respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo
extracción a partir de o en disolventes acuosos o no acuosos. Pueden emplearse
procedimientos convencionales de secar disolventes orgánicos, soluciones, o extractos, tales
como agitación con sulfato de magnesio, o sulfato sódico, o pasar a través de una frita
25 hidrofóbica. Pueden usarse procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo
cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en sílice o cromatografía de fase
inversa, según sea necesario. Puede realizarse la cristalización usando disolventes
convencionales tales como metanol, etanol, o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se
apreciará que las temperaturas en los tiempos de reacción específicos habitualmente pueden
30 determinarse mediante técnicas de control de la reacción, por ejemplo cromatografía en capa
fina y CLEM.

Cuando sea apropiado pueden prepararse formas isoméricas individuales de los
compuestos de la fórmula (I) como isómeros individuales usando procedimientos
convencionales tales como la cristalización fraccionada de derivados diastereoisoméricos o
35 cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC quiral).

La estereoquímica absoluta de los compuestos puede determinarse usando procedimientos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

La invención se ilustra haciendo referencia, pero en modo alguno está limitada, por los siguientes Ejemplos.

5 Detalles experimentales

Los detalles experimentales de los sistemas de CLEM A y B tal como se denominan en el presente documento son los siguientes:

Sistema A

- Columna: 3,3cm x 4,6mm DI, 3 μ m ABZ+PLUS de Supelco
- 10 Caudal: 3 ml/minuto.
- Volumen de inyección: 5 μ l
- Temp: temperatura ambiente
- Intervalo de detección UV: 215 a 330 nm
- Disolventes: A: 0,1% de ácido fórmico + acetato amónico 10 mM
- 15 B: 95% acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Gradiente:

Tiempo (min.)	A%	B%
0	100	0
0,7	100	0
4,2	0	100
5,3	0	100
5,5	100	0

Sistema B

- Columna: 50 mm x 2,1 mm DI, 1,7 μ m Acquity UPLC BEH C18
- 20 Caudal: 1 ml/minuto.
- Volumen de inyección: 0,5 μ l
- Temp: 40 °C
- Intervalo de detección UV: 220 a 330nm
- Disolventes: A: 0,1% de ácido fórmico + acetato amónico 10 mM
- 25 B: 95% acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Gradiente:

Tiempo (min.)	A%	B%
0	97	3
0,7	97	3

4,2	0	100
5,3	0	100
5,5	97	3

Para los Intermedios 219-292 y los Ejemplos 61-141, la purificación cromatográfica se realizó tal como se detalla a continuación.

La purificación cromatográfica habitualmente se realizó usando cartuchos de gel de sílice previamente envasados. El Flashmaster II es un sistema de cromatografía ultrarrápida de múltiples usos automatizado, disponible en Argonaut Technologies Ltd, que utiliza cartuchos normales, desechables de Extracción en fase sólida (SPE) (2 g a 100 g). Proporciona una mezcla de disolventes cuaternarios en línea para permitir realizar procedimientos en gradiente. Las muestras se alinean usando el programa de acceso libre multifuncional que maneja disolventes, caudales, perfil del gradiente y condiciones de recolección. El sistema está provisto de un detector UV de longitud de onda variable Knauer y dos colectores de fracciones Gilson FC204 que permiten un corte de picos, recolección y seguimiento automatizados.

Para los Intermedios 219-292 y los Ejemplos 61-141, los espectros de RMN se han registrado tal como se detalla a continuación.

Los espectros de RMN de ^1H se registraron con CDCl_3 o DMSO-d_6 en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o Varian Unity 400, todos funcionando a 400 MHz. El patrón interno que se usó fue o el tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl_3 o 2,50 ppm para DMSO-d_6 .

Para los Intermedios 219-292, se realizó una autopreparación dirigida por masas en las condiciones que se detallan a continuación.

La HPLC autopreparativa dirigida por masas se realizó en una columna XBridge C18 (100 mm x 19 mm d.i. 5 μm de diámetro interior) a temperatura ambiente. Los disolventes que se emplearon eran:

A = Bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.

B = acetonitrilo.

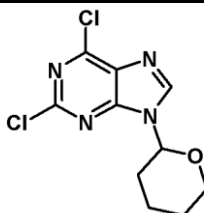
Se empleó un caudal de 20 ml/minuto. Un gradiente típico era:

Tiempo (min.)	A%	B%
0	70	30
1	70	30
10	15	85
11	1	99
15	1	99

La detección UV era una señal promediada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización alternante entre modo positivo y negativo.

5 Ejemplos

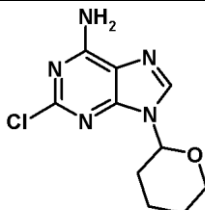
Intermedio 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



A 2,6-dicloropurina (25,0 g) se añadió acetato de etilo (260 ml), seguido de ácido p-toluenosulfónico (0,253 g). La mezcla se calentó a 50 °C y después se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (16,8 g). La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (36,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 8,35 (1H, s), 5,77 (1H, dd), 4,20 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

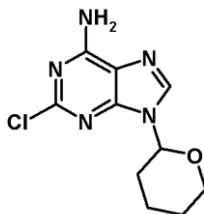
15 Intermedio 2: 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (36,9 g) se calentó con amoníaco 2 M en isopropanol (250 ml) a 50 °C durante 5 horas. Después de reposar a temperatura ambiente toda la noche, se añadió una cantidad adicional de amoníaco 2 M en isopropanol (100 ml) para descomponer la torta resultante y la mezcla de reacción se calentó durante otras 9 horas hasta que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se añadió agua (70 ml) y el sólido amarillo se eliminó por filtración. El sólido se lavó con alcohol isopropílico: agua (5:1 (v/v), 60 ml) y después se secó al aire con succión proporcionando una primera cosecha. El filtrado se volvió a filtrar después de reposar toda la noche para aislar el precipitado y ambos sólidos se secaron a vacío. La primera cosecha era pura habiendo impurezas muy menores del segundo material de cosecha (señal amplia aislada a 3,5 ppm que no se observa en la primera cosecha) pero por lo demás era idéntica. Sólido de la primera cosecha (28,4 g), sólido de la segunda cosecha (3,42 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 8,01 (1H, s), 5,98 (2H, s ancho), 5,70 (1H, dd), 4,16 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,15-1,60 (6H, m superpuesto).

Intermedio 2 (procedimiento alternativo): 2-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



5

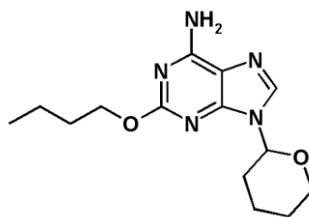
A una solución de 2,6-dicloropurina (25 g) en acetato de etilo seco (200 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (235 mg). La reacción se calentó a 50 °C y se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (18,1 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a 50 °C durante 1 hora y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto proporcionó un sólido amarillo. Una suspensión de este sólido (~36 g) en amoníaco 2,0 M en isopropanol (460 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 4 horas con un condensador unido. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se dejó enfriar toda la noche. El precipitado se filtró y se secó en una rotovapor (60 °C) durante 30 minutos proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (31 g, 93%, 2 etapas).

15 EM calculado para $(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O})^+ = 254, 256$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M})^+ = 254, 256$ (3:1)

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8,43 (1H, s), 7,82 (2H, s), 5,55 (1H, dd), 4,00 (1H, m), 3,69 (1H, m), 2,21 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,56 (2H, m).

20 Intermedio 3: 2-(Butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



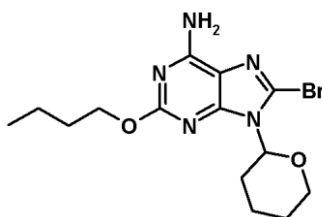
A butan-1-ol (76 ml) se añadió en porciones terc-butoxido sódico (15,2 g) (Nota: la mezcla de reacción se calienta). Lo anterior se agitó hasta que se volvió homogéneo (~ 15 minutos) antes de añadir 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10,0 g) a la solución amarillo claro resultante. La mezcla de reacción se calentó después a 100 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar tanto butan-1-ol como fuera posible antes de fraccionar entre éter dietílico y agua. La fase de éter dietílico se separó y la acuosa se volvió a extraer adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas

25

combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (anhidro). El sulfato de magnesio se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite marrón viscoso que se azeotropizó con tolueno (3 veces) y se sometió a vacío elevado toda la noche, se transfirió a un matraz nuevo con diclorometano y se evaporó a presión reducida, se sometió a vacío elevado proporcionando el compuesto del título en forma de un cristal marrón (9,45 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,85 (1H, s), 5,92 (2H, s ancho), 5,64 (1H, d), 4,32 (2H, t), 4,14 (1H, m), 3,75 (1H, m), 2,10–1,95 (3H, m superpuesto), 1,81–1,58 (5H, m superpuesto), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

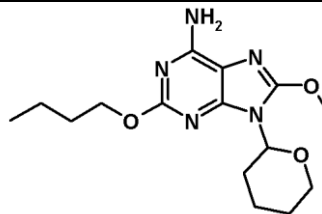
Intermedio 4: 8-Bromo-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2-Butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (9,45 g) se disolvió en cloroformo (50 ml) y se enfrió a 0 °C (baño con hielo). A esta solución se añadió en porciones N-bromosuccinimida (6,07 g) manteniendo la temperatura por debajo de 3 °C. Esto proporcionó una solución verde oscuro, se agitó a 2,5 °C durante 30 minutos antes de dejar calentar a temperatura ambiente y después agitar durante 6 horas. La mezcla de reacción después se lavó con agua (100 ml, dos veces). La fase orgánica se secó/se separó usando una frita hidrofóbica y se evaporó proporcionando una goma marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de acetato de etilo:ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (8,37 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,61 (1H, dd), 5,49 (2H, s ancho), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,11 (1H, d ancho), 1,89–1,45 (6H, m superpuesto), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

Intermedio 5: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



8-Bromo-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (8,37 g) se calentó a reflujo con 25% de metóxido sódico en metanol (14,4 ml) y metanol (65 ml) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se fraccionó entre acetato de etilo y

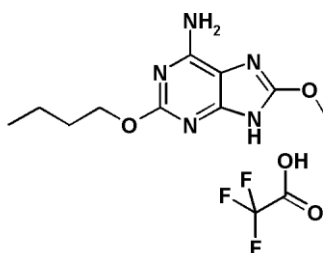
solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se repitió la extracción en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (dos veces). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica después de separar la fase acuosa y se evaporó proporcionando una goma marrón claro que se sometió a vacío elevado proporcionando una espuma (7,52 g) que se colapsó formando una goma (7,34 g) a presión ambiental y solidificó toda la noche proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo.

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($CDCl_3$): 5,50 (1H, dd), 5,17 (2H, s ancho), 4,29 (2H, t), 4,12 (3H, s y 1H, m), 3,70 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,82–1,63 (6H, m superpuesto), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

Intermedio 6: 2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina, sal trifluoroacetato



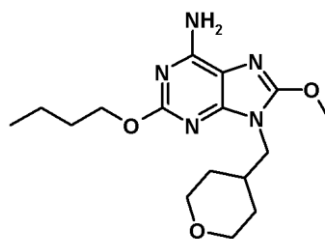
A una solución de 2-butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,34 g) en metanol (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana proporcionando una suspensión. La mezcla de reacción se concentró a un volumen pequeño (suspensión espesa) antes de diluir con acetato de etilo (50 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con un volumen pequeño de acetato de etilo hasta que el filtrado era incoloro. El sólido restante se secó mediante aire y después a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (6,20 g). El filtrado obtenido anteriormente se concentró proporcionando una suspensión que se diluyó con un volumen pequeño de acetato de etilo (10 ml) y después se filtró y se secó como anteriormente. Esta segunda cosecha se aisló en forma de un sólido blanco (0,276 g). Ambas cosechas eran idénticas mediante RMN.

EM calculado para $(C_{10}H_{15}N_5O_2)^+ = 237$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 238$

RMN de 1H (CD_3OD): 4,47 (2H, t), 4,15 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,99 (3H, t) (no se observaron protones de NH_2 , NH y $COOH$ intercambiables).

Intermedio 7: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



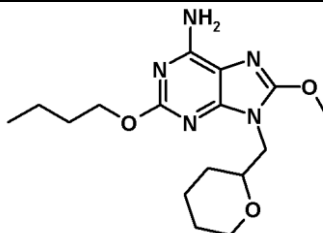
2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,5 g) se calentó a 60 °C durante 1 hora con carbonato potásico anhidro (0,79 g) en DMF seca (10 ml) y se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (0,26 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 39 horas y se calentó durante 2 horas a 50 °C. La reacción se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo (dos veces). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron a través de una frita hidrofóbica, se evaporaron a presión reducida a sequedad y se purificó primero mediante cromatografía en sílice (ISCO) (40 g) eluyendo con 0–100% de acetato de etilo:ciclohexano después 0–20% de metanol:acetato de etilo y después mediante cromatografía de fase inversa (43 g, C-18) (ISCO) eluyendo con 20–60% de acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico): agua (0,1% de ácido fórmico) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H (CD_3OD): 4,29 (2H, t), 4,13 (3H, s), 3,92 (2H, m), 3,81 (2H, dd), 3,36 (2H, m), 2,12 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,52-1,47 (4H, m), 1,37 (2H, m), 0,98 (3H, t) (NH_2 intercambiado).

Intermedio 8: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina



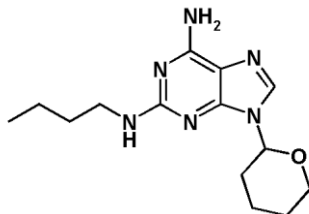
2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,20 g) se calentó con carbonato potásico anhidro (0,315 g) en DMF seca (5 ml) a 60 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 2-(bromometil) tetrahidro-2H-pirano (73 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó en agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se pasaron a través de una frita hidrofóbica para secar, después se evaporó a presión reducida a sequedad y la goma amarillo pálido (145 mg), que se convirtió en un sólido blanco cuando se trituró con metanol, se purificó mediante MDAP proporcionando el compuesto del título (6 mg)

(~85% de pureza).

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$.

Intermedio 9: *N*²-Butil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



5

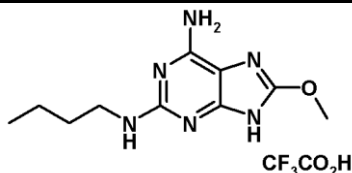
A una solución de 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10 g) en etilenglicol seco (50 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butilamina (16 ml) en una vez. La reacción se calentó a 120 °C toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite verde viscoso (10,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O)^+ = 290$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 291$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,8 (1H, s), 6,6 (2H, s), 6,2 (1H, t), 5,4 (1H, dd), 4,0 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, m), 1,9 (1H, m), 1,8 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, t).

Intermedio 10: sal de ácido trifluoroacético de *N*²-butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina



A una solución de *N*²-butil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina en bruto (~10,2 g) en cloroformo seco (100 ml) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (6,3 g) en porciones durante 5 minutos. La solución oscura se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío. Esto proporcionó un sólido beige que se disolvió en metanol seco (100 ml) y a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de metóxido sódico (25% en peso en metanol, 24 ml) en una vez. La reacción se calentó a 65 °C, con un condensador unido, toda la noche. La reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo naranja resultante se tomó en acetato de etilo (150 ml) y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó y se

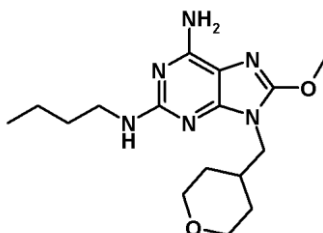
lavó adicionalmente con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. A este material en metanol seco (70 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (7 ml) en una vez. La reacción se agitó durante 30 horas y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón oscuro. Esto se tomó en éter dietílico (20 ml) y se trituró. El sólido se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beige (3,3 g, 35%, 4 etapas).

EM calculado para $(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O})^+ = 236$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 237$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 13,3-12,3 (1H, m ancho), 8,6-7,3 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,28 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,33 (2H, m), 0,89 (3H, t) (los restantes protones intercambiables no se observan con claridad).

Intermedio 11: N^2 -Butil-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



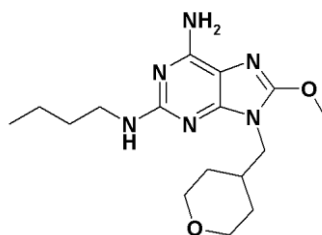
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (500 mg) en N,N-dimetilformamida seca (8 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (1,17 g) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (0,3 ml) en una vez y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo viscoso (315 mg, limpio al 90%).

EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 335$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 6,29 (2H, s), 6,17 (1H, t), 4,00 (3H, s), 3,81 (2H, m), 3,66 (2H, d), 3,20 (4H, 2xm), 2,01 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,40 (2H, m), 1,31 (2H, m), 1,22 (2H, m), 0,89 (3H, t).

Intermedio 11, procedimiento alternativo: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



Una mezcla de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metoxi)-3H-purin-2,6-diamina (12,89 g) y carbonato potásico anhidro (20,58 g) en DMF anhidra (175 ml) se calentó a 60 °C (externa) durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo (7,571 g) y después la reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se examinó mediante CLEM y mostró que la reacción estaba incompleta de forma que se redujo la temperatura de reacción a 50 °C (externa) y la mezcla de reacción se calentó toda la noche en atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción después se fraccionó entre agua (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con más acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó pasando a través de una frita hidrofóbica (después de separar la fase de salmuera). La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite móvil marrón en bruto (16,01 g) que solidificó dando un sólido húmedo (durante 2 días). Este material en lotes de ~ 3 g se purificó usando cromatografía de fase inversa {ISCO [columna (C18) 330 g] (20 – 60% de acetonitrilo: agua)}. Las fracciones puras apropiadas de todas las purificaciones se combinaron y se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título limpio en forma de un sólido pulverulento tostado claro (5,1530 g).

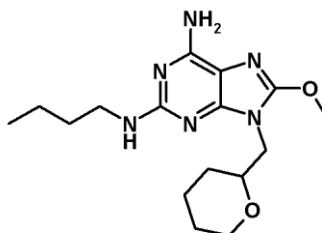
EM calculado para (C₁₆H₂₆N₆O₂)⁺ = 334

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 335

RMN de ¹H (CDCl₃): 6,95 (2H, s ancho), 6,52 (1H, s ancho), 4,10 (3H, s), 4,01-3,92 (2H, m), 3,80-3,73 (2H, m), 3,44-3,29 (4H, m superpuesto), 2,14-2,00 (1H, m), 1,65-1,34 (8H, m superpuesto), 0,98-0,91 (3H, m).

Observación: contiene ácido fórmico residual.

Intermedio 12: *N*²-Butil-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina

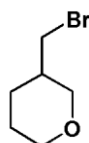


A una solución de sal del ácido trifluoroacético de *N*²-butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (630 mg) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a 50 °C. Se añadió 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (175 µl) en una vez y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche y después a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se medio purificó mediante MDAP proporcionando una mezcla del compuesto del título y un isómero. Esta mezcla se tomó sin purificación adicional.

10 EM calculado para (C₁₆H₂₆N₆O₂)⁺ = 334

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 335.

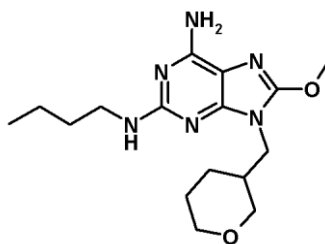
Intermedio 13: 3-(Bromometil)tetrahydro-2H-pirano



15 A tetrahydro-2H-piran-3-ilmetanol (1 g) en diclorometano seco (28 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (2,7 ml) en una vez, seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,87 ml) gota a gota durante 1 minuto. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó a esta temperatura toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. A este aceite en acetona seca (40 ml) y a temperatura ambiente se añadió bromuro de litio (3 g) en una vez. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se tomó en diclorometano (60 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (40 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (340 mg).

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,99 (2H, m), 3,84 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,35-3,21 (2H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,71-1,59 (2H, m), 1,38 (1H, m).

Intermedio 14: *N*²-Butil-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina

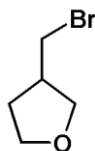


A una solución de sal del ácido N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (100 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (158 mg) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a 50 °C. Se añadió una solución de 3-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (56 mg) en N,N-dimetilformamida seca (0,3 ml) en una vez y la reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (45 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$.

Intermedio 15: 3-(Bromometil)tetrahidrofurano

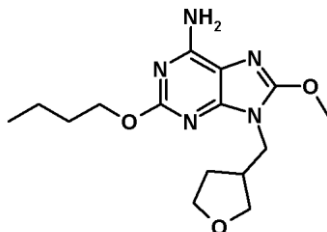


A tetrahidrofuran-3-ilmetanol (1 g) en diclorometano seco (30 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (2,7 ml) en una vez, seguido de cloruro de metanosufonilo (1 ml) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó a 0 °C hasta que el hielo del baño se fundió y después se dejó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo (1,7 g). A este aceite en acetona seca (50 ml) y a temperatura ambiente se añadió bromuro de litio (3,3 g) en una vez. La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se tomó en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (40 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el

compuesto del título en forma de una incoloro aceite (890 mg).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 3,81-3,73 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,54 (2H, m), 3,42 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,60 (1H, m).

Intermedio 16: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina



5

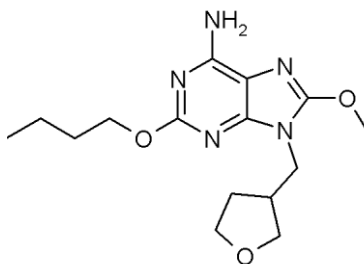
2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,20 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con carbonato potásico anhidro (0,315 g), se calentó a 60 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. A lo anterior se añadió 3-(bromometil)tetrahidrofurano (0,103 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 veces, 100 ml de volumen total combinado). La fase orgánica combinada se separó y se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando una goma que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (97 mg).

EM calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 322$

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,39 (2H, s), 4,24 (2H, t), 4,08 (3H, s), 3,96-3,85 (3H, m superpuesto), 3,71 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,81 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,76-1,63 (3H, m superpuesto), 1,46 (2H, m), 0,93 (3H, t).

Intermedio 16, procedimiento alternativo: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina



25

Una solución de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (4,5 g),

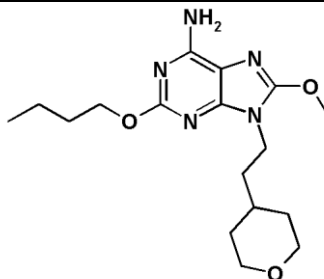
metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo (2,77 g) y carbonato potásico (5,31 g) en sulfóxido de dimetilo (45 ml) se agitó y se calentó a 60 °C durante 1,5 horas, seguido de calentamiento a 90 °C durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar y la mezcla se diluyó con agua y salmuera, y se agitó con acetato de etilo. El sólido insoluble presente se filtró (209 mg de producto) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo cuatro veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón claro (4,18 g). Esto se recrystalizó a partir de acetonitrilo (25 ml) proporcionando el producto (2,28 g). Esto se purificó adicionalmente disolviendo en diclorometano y lavando con ácido clorhídrico 1 M, salmuera e hidrogenocarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando el producto en forma de un sólido de color crema (2,03 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,32 (2H, s ancho), 4,27 (2H, t), 4,12 (3H, s), 4,00-3,88 (3H, m), 3,76 (2H, m), 3,63 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,81-1,66 (3H, m), 1,49 (2H, m), 0,96 (3H, t).

Intermedio 17: 2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina



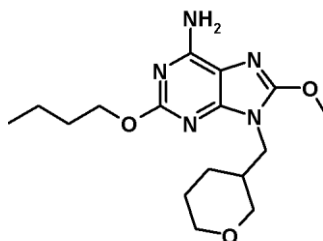
2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,2 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con carbonato potásico anhidro (0,315 g) y después se calentó a 60 °C durante 1 hora. Al enfriar a temperatura ambiente, a lo anterior se añadió 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (0,110 g) y la reacción se calentó a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 veces, 100 ml de volumen total combinado). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se pasaron a través de una frita hidrofóbica para secar. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando una goma que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (111 mg).

EM calculado para $(C_{17}H_{27}N_5O_3)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 350$

RMN de 1H ($CDCl_3$): 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, t), 4,10 (3H, s), 3,94 (4H, m superpuesto), 3,31 (2H, m), 1,78-1,65 (6H, m superpuesto), 1,52-1,39 (3H, m superpuesto), 1,30 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Intermedio 18: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina



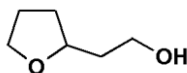
2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,2 g) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se calentó a 60 °C con carbonato potásico anhidro (0,315 g) durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir 3-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (0,112 g). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 veces, 75 ml de volumen combinado). La fase orgánica se separó, se combinó y se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105,4 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($CDCl_3$): 5,14 (2H, s), 4,26 (2H, t), 4,10 (3H, s), 3,88-3,72 (4H, m superpuesto), 3,42 (1H, m), 3,27 (1H, dd), 2,18 (1H, m), 1,80-1,63 (4H, m superpuesto), 1,61-1,42 (3H, m superpuesto), 1,33-1,18 (1H, m), 0,95 (3H, t).

Intermedio 19: 2-(Tetrahydrofuran-2-il)etanol

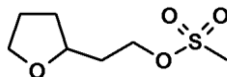


Una solución en agitación de tetrahydrofuran-2-ilacetato de etilo (2,5 g) en THF seco (25 ml) se enfrió (baño de hielo) y se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahydrofurano gota a gota en atmósfera de nitrógeno a menos de 15 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 3 h se volvió a enfriar (baño de hielo) y se añadió hidróxido sódico 5 N (5,5 ml) con precaución a menos de 10 °C. Después se añadió éter dietílico (50 ml) y después de 10 minutos el sólido resultante se filtró y se lavó bien con éter. Los filtrados

combinados se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, con un rendimiento de 1,9 g.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,03 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,74 (1H, m), 2,82 (1H, s), 2,03 (1H, m), 1,98-1,84 (2H, m), 1,84-1,70 (2H, m), 1,63-1,50 (1H, m).

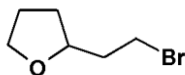
5 Intermedio 20: Metanosulfonato de 2-(tetrahidrofuran-2-il)etilo



A una solución en agitación enfriada con hielo de 2-(tetrahidrofuran-2-il)etanol (1,9 g) y trietilamina (4,4 ml) en diclorometano seco (30 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos cloruro de metanosufonilo (1,59 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 16 h, después se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón claro, con un rendimiento de 3,1 g.

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,36 (2H, t), 3,96 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,02 (3H, s), 2,01-1,84 (4H, m), 1,58-1,40 (2H, m).

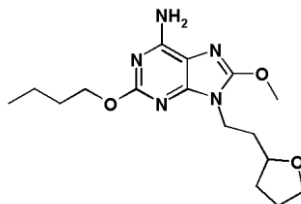
Intermedio 21: 2-(2-Bromoetil)tetrahidrofurano



20 Metanosulfonato de 2-(tetrahidrofuran-2-il)etilo (3,1 g) y bromuro de litio anhidro (6,57 g) en acetona (50 ml) se sometieron a reflujo agitando durante 3 h. Después de dejar enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato sódico saturado, se secó pasando a través de un cartucho de separación de fases y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja, con un rendimiento de 1,99 g.

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,98 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,50 (2H, m), 2,12-1,96 (3H, m), 1,96-1,85 (2H, m), 1,54-1,43 (1H, m).

Intermedio 22: 2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina



30 Una mezcla en agitación de 2-butoxi-8-metoxi-1H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (200

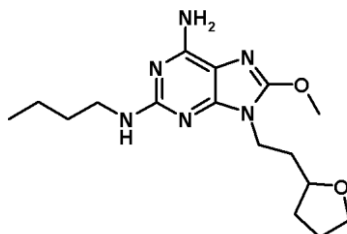
mg) y carbonato potásico (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió 2-(2-bromoetil)tetrahidrofurano (122 mg) y la mezcla en agitación se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después salmuera, se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases después se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, con un rendimiento de 122 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,10 (2H, s), 4,28 (2H, m), 4,12 (3H, s), 4,04 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,71 (1H, m), 1,98 (3H, m), 1,88 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,51 (3H, m), 0,97 (3H, t).

Intermedio 23: N^2 -Butil-8-metoxi-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina



Una mezcla en agitación de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió 2-(2-bromoetil)tetrahidrofurano (122 mg) y la mezcla en agitación se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron pasando a través de un cartucho de

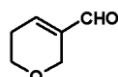
separación de fases, después se evaporaron proporcionando el compuesto del título, con un rendimiento de 107 mg.

EM calc. para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

5 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 4,90 (2H, s), 4,58 (1H, t ancho), 4,09 (3H, s), 3,98 (2H, m), 3,86 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,38 (2H, m), 1,99 (3H, m), 1,88 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,52-1,36 (3H, m), 0,95 (3H, t).

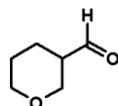
Intermedio 24: 5,6-Dihidro-2H-piran-3-carbaldehído



10 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml) a agua (28 ml) seguida de acroleína (33,8 ml) y tolueno (15 ml). La mezcla en agitación se calentó a reflujo a 75 °C durante 1 h cuando el reflujo se disminuyó gradualmente. Después de dejar enfriar, se añadió carbonato potásico hasta que se volvió básico y la mezcla se extrajo dos veces con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a un aceite marrón. La destilación a una presión de 6 mbar proporcionó el producto en forma de un líquido móvil amarillo pálido, pe 76-9 °C, con un rendimiento de 4 g (14%).

15 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 9,42 (1H, s), 6,94 (1H, m), 4,35 (2H, m), 3,82 (2H, m), 2,46 (2H, m).

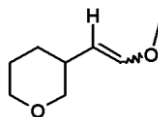
Intermedio 25: Tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído



20 5,6-Dihidro-2H-piran-3-carbaldehído (2,98 g) en etanol (70 ml) se trató con catalizador de paladio sobre carbono al 10% en atmósfera de nitrógeno, después se hidrogenó a temperatura y presión ambientes durante 30 minutos. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó, después se volvió a evaporar a partir de tolueno proporcionando el producto en forma de un aceite, con un rendimiento de 2,58 g.

25 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 9,72 (1H, s), 3,98 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,58 (1H, m), 2,49 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,61 (1H, m).

Intermedio 26: 3-[(E,Z)-2-(Metoxi)etenil]tetrahidro-2H-pirano

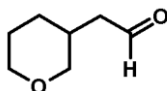


30 Una suspensión de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (15,5 g) en THF seco (40 ml) se

enfrió a -40 °C y se añadió una solución de terc-butoxido potásico (5,08 g) en THF seco (40 ml) gota a gota agitando en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos la mezcla se enfrió más a -65 °C y se añadió una solución de tetrahydro-2H-piran-3-carbaldehído (2,58 g) en THF seco (15 ml) gota a gota. El baño refrigerante se eliminó y después de dejar calentar a temperatura ambiente la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla después se inactivó sobre hielo, se extrajo tres veces con éter y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, después se volvió a evaporar con tolueno. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-20% de acetato de etilo-ciclohexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, con un rendimiento de 2,22 g (69%).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,36 + 5,89 (1H, m), 4,53 + 4,12 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,58 + 3,51 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,73 + 2,20 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,30 (1H, m).

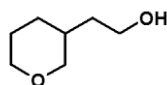
Intermedio 27: Tetrahydro-2H-piran-3-ilacetaldehído



A una solución en agitación de 3-[2-(metoxi)etenil]tetrahydro-2H-pirano (2,22 g) en THF (15 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml). Después de 1 h la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido, con un rendimiento de 1,79 g.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,77 (1H, s), 3,85 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,17 (1H, m), 2,34 (2H, m), 2,23 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,27 (1H, m).

Intermedio 28: 2-(Tetrahydro-2H-piran-3-il)etanol

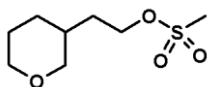


Una suspensión de borohidruro sódico (554 mg) en etanol (20 ml) se enfrió (baño de hielo) y se le añadió una solución de tetrahydro-2H-piran-3-ilacetaldehído (1,88 g) en etanol (8 ml) gota a gota agitando durante 10 minutos. Después de 15 minutos el baño de hielo se eliminó y después de otras 3 h la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar el disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera diluida, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el producto del título en forma de un aceite. Se obtuvo otro lote de producto acidificando la solución acuosa con ácido clorhídrico 2 N, saturando con cloruro sódico y extrayendo tres veces con diclorometano. Estos extractos se

trataron como anteriormente y los lotes se combinaron proporcionando un rendimiento total de 1,54 g (81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,88 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,11 (1H, t), 1,89 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,22 (2H, m). OH no visible.

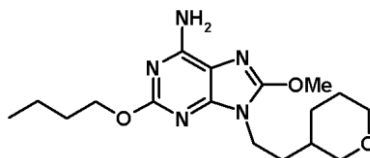
5 Intermedio 29: Metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etilo



Una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etanol (1,54 g) y trietilamina (3,3 ml) en diclorometano (25 ml) se enfrió (baño de hielo) y se añadió cloruro de metanosufonilo (1,19 ml) gota a gota agitando durante 5 minutos. La reacción lentamente se calentó a temperatura ambiente mientras se fundía el baño de hielo. Después de 16 horas la mezcla se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera diluida, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, con un rendimiento de 2,38 g.

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,27 (2H, t), 3,86 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,02 (3H, s), 1,91 (1H, m), 1,8 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,63 (3H, m), 1,23 (1H, m).

Intermedio 30: 2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina



Una mezcla en agitación de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etilo (142 mg) y la mezcla en agitación se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-70%) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases, después se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón, con un rendimiento de

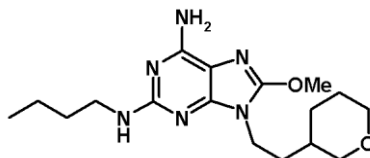
108 mg.

EM calc. para $(C_{17}H_{27}N_5O_3)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 350$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,10 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,12 (3H, s), 3,96 (2H, t), 3,87 (2H, m),
 5 3,38 (1H, m), 3,12 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,71-1,44 (6H, m), 1,21 (2H, m), 0,97
 (3H, t).

Intermedio 31: N^2 -Butil-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina



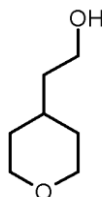
Una mezcla en agitación de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-
 10 2,6-diamina (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se
 calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-3-
 il)etilo (142 mg) y la mezcla en agitación se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua y la
 mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con
 15 agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de un cartucho de separación de
 fases y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite marrón. Esto se purificó
 mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y
 acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y las fracciones apropiadas se
 combinaron y se evaporaron para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se basificó
 20 con hidrogenocarbonato sódico saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los
 extractos combinados se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases
 después se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón,
 con un rendimiento de 138 mg.

EM calc. para $(C_{17}H_{28}N_6O_2)^+ = 348$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 349$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 4,89 (2H, s ancho), 4,57 (1H, t ancho), 4,08 (3H, s), 3,88 (4H, m),
 25 3,36 (3H, m), 3,12 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,68-1,52 (7H, m), 1,40 (2H, m), 1,20 (1H, m), 0,94
 (3H, t).

Intermedio 32: 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol



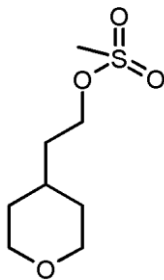
A una solución helada de hidruro de litio y aluminio (12,6 ml, solución 2,3 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano seco (20 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ilacetato de etilo (5 g) en tetrahidrofurano seco gota a gota durante 10 minutos. Tras la adición, la reacción se calentó a reflujo, toda la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con éter dietílico (100 ml). Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (~10 ml) con precaución a la mezcla de reacción hasta que terminó la efervescencia. El precipitado blanco que se formó se eliminó por filtración. El filtrado resultante se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,3 g).

EM calc. para $(C_7H_{14}O_2)^+ = 130$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 131$

RMN de ^1H (DMSO): 4,35 (1H, t), 3,80 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,25 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,35 (2H, m), 1,13 (2H, m).

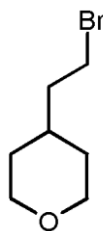
Intermedio 33: Metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo



A 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (3,3 g) en diclorometano seco (100 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (4,6 ml), seguida de cloruro de metanosufonilo (2,6 ml) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó hasta que el hielo del baño se fundió y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,4 g).

RMN de ^1H (DMSO): 4,24 (2H, t), 3,82 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,27 (2H, m), 2,50 (5H, m), 1,60 (2H, m).

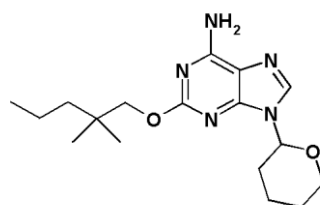
Intermedio 34: 4-(2-Bromoetil)tetrahidro-2H-pirano



A metanosulfonato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo (5,4 g) en acetona seca a temperatura ambiente se añadió bromuro de litio (9 g) en una vez. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se tomó en diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó pasando a través de una frita hidrofóbica, y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (40 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,5 g).

RMN de ^1H (DMSO): 3,82 (2H, m), 3,56 (2H, t), 3,26 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,16 (2H, m).

Intermedio 35: 2-[(2,2-Dimetilpentil)oxil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

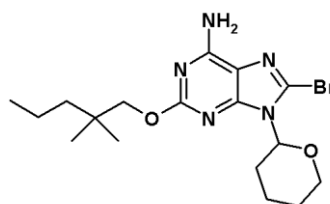


A una suspensión de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (500 mg) y 2,2-dimetilpentanol (3,8 ml) a 50 °C se añadió hidruro sódico (396 mg, dispersión al 60%) en porciones. A la espuma viscosa resultante se añadieron otras porciones de 2,2-dimetilpentanol (1,5 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió después con precaución se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo. Esto se azeotropizó con tolueno (x 3) y el aceite amarillo viscoso resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-80%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (372 mg).

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 334$

Intermedio 36: 8-Bromo-2-[(2,2-dimetilpentil)oxil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



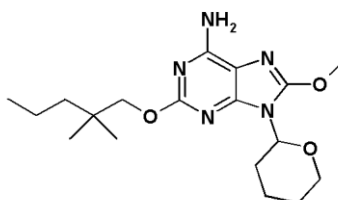
A 2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (372 mg) en cloroformo seco (4,05 ml) a 0 °C se añadió NBS (209 mg) en una única porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se tomó en DCM (20 ml) y se lavó con agua (30 ml). Las fases orgánicas se separaron y se secaron usando una frita hidrofóbica después se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma viscosa verde/marrón (475 mg).

EM calc. para $(C_{17}H_{26}BrN_5O_2)^+ = 411/413$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 412/414$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,48 (2H, s ancho), 5,52 (1H, dd), 4,08-3,89 (3H, m), 3,70 (1H, m), 2,97-2,83 (1H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,89-1,51 (4H, m), 1,35-1,21 (4H, m), 0,99-0,91 (6H, s), 0,90-0,84 (3H, m).

Intermedio 37: 2-[(2,2-Dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



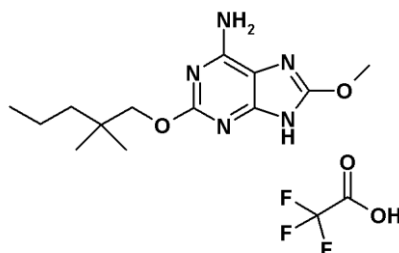
A una solución de 8-bromo-2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (475 mg) en MeOH seco (3,92 ml) se añadió una solución de metóxido sódico (0,649 ml, 30% en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió y se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja. El residuo se tomó en solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (323 mg).

EM calc. para $(C_{18}H_{29}N_5O_3)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 364$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 6,85 (2H, s), 5,37 (1H, dd), 4,05 (3H, s), 4,02-3,83 (3H, m), 3,63-3,54 (1H, m), 2,72-2,58 (1H, m), 1,97-1,91 (1H, m), 1,77-1,46 (4H, m), 1,31-1,23 (4H, m), 0,93 (6H, s), 0,89-0,83 (3H, m).

Intermedio 38: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina

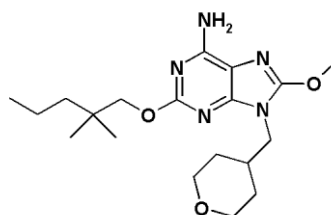


A una solución de 2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (323 mg) en MeOH seco (3,23 ml) se añadió TFA (0,323 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (252 mg).

EM calc. para (C₁₃H₂₁N₅O₂)⁺ = 279

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 280

Intermedio 39: 2-[(2,2-Dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina

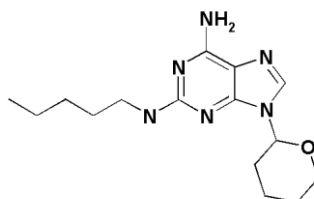


A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (252 mg) en DMF seca (3,97 ml) se añadió carbonato potásico (356 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se añadió 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (127 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. La reacción se enfrió y se tomó en EtOAc (40 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío proporcionando un aceite viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-80%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (116 mg).

EM calc. para (C₁₉H₃₁N₅O₃)⁺ = 377

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 378

Intermedio 40: N²-Pentil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



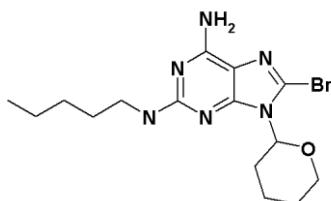
A una solución de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (500 mg) en etilenglicol seco (2,3 ml) se añadió 1-pentilamina (689 mg). La solución se agitó a reflujo (120 °C) toda la noche. La reacción se enfrió, se tomó en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón viscoso (561 mg).

EM calc. para (C₁₅H₂₄N₆O)⁺ = 304

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 305

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 7,85 (1H, s), 6,62 (2H, s), 6,22 (1H, t), 5,40 (1H, dd), 4,01-3,95 (1H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 3,26-3,19 (2H, m), 2,25-2,13 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,60-1,15 (8H, m), 0,87 (3H, m). Indicios de protones adicionales 0,8-1,6 – fragmentos de grasa o hidrocarburo.

Intermedio 41: 8-Bromo-N²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina

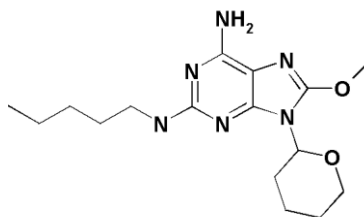


Una solución de N²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (543 mg) en cloroformo seco (4,6 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (334 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se tomó en DCM (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron usando una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo marrón viscoso (627 mg) que se usó en bruto en la siguiente etapa.

EM calc. para (C₁₅H₂₃BrN₆O)⁺ = 382/384

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 383/385

Intermedio 42: 8-Metoxi-N²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



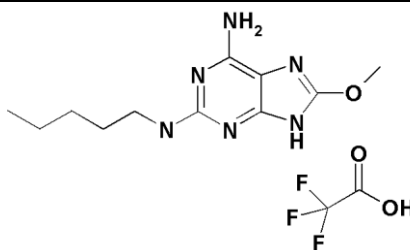
A una solución de 8-bromo-*N*²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (607 mg) en MeOH seco (4,75 ml) se añadió una solución de metóxido sódico (0,906 ml, 30% en peso en MeOH) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 48 h. La reacción se concentró a vacío.

- 5 El residuo se tomó en EtOAc (25 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (25 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite rojo/marrón viscoso (520 mg) que se usó en bruto en la siguiente etapa.

EM calc. para (C₁₆H₂₆N₆O₂)⁺ = 334

- 10 EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 335

Intermedio 43: Sal del ácido trifluoroacético de 8-metoxi-*N*²-pentil-9H-purin-2,6-diamina



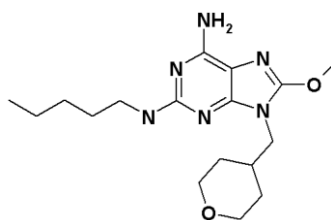
- 15 A una solución de 8-metoxi-*N*²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (520 mg) en MeOH seco (5,2 ml) se añadió TFA (0,52 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja que se trituyó con Et₂O y se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (223 mg).

EM calc. para (C₁₁H₁₈N₆O)⁺ = 250

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 251

- 20 RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 13,02-12,15 (1H, d ancho), 8,33-7,18 (2H, m ancho), 4,04 (3H, s), 3,32-3,17 (2H, m), 1,59-1,47 (2H, m), 1,38-1,20 (4H, m), 0,88 (3H, t), no se observa un protón intercambiable.

Intermedio 44: 8-Metoxi-*N*²-pentil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina

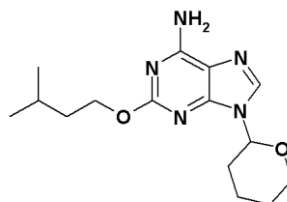


A una solución de sal del ácido 8-metoxi-*N*²-pentil-9H-purin-2,6-diamina trifluoroacético de (223 mg) en DMF seca (3,85 ml) se añadió carbonato potásico (339 mg) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4-
 5 (bromometil)tetrahidro-2H-pirano (121 mg) en una porción. La reacción se agitó a 50 °C toda la noche y después se enfrió y se tomó en EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 10 ml), se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido blanquecino. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de
 10 ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (140 mg).

EM calc. para (C₁₇H₂₈N₆O₂)⁺ = 348

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 349

Intermedio 45: 2-[(3-Metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

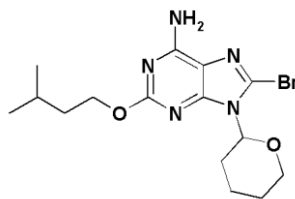


A 3-metil-1-butanol (1,03 ml) en DME (5 ml) se añadió terc-butóxido sódico (912 mg) en porciones durante 5 minutos agitando. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. Se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (600 mg) seguida de DME (4,6 ml). La reacción se calentó a 110 °C toda la noche. La reacción se dejó
 20 enfriar, se tomó en agua (20 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se extrajeron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-80%) proporcionando el compuesto del
 25 título en forma de un residuo amarillo (266 mg).

EM calc. para (C₁₅H₂₃N₅O₂)⁺ = 305

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 306

Intermedio 46: 8-Bromo-2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



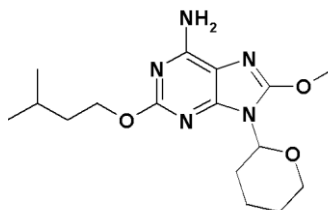
A una solución de 2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (266 mg) en cloroformo seco (3,15 ml) a 0 °C se añadió NBS (163 mg). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se tomó en DCM (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron usando una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido verde/marrón (314 mg).

EM calc. para $(C_{15}H_{22}BrN_5O_2)^+ = 383/385$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 384/386$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,38 (2H, s ancho), 5,49 (1H, dd), 4,24 (2H, t), 4,03 (1H, d), 3,68-3,57 (1H, m), 3,03-2,90 (1H, m), 2,03-1,50 (8H, m), 0,92 (6H, d).

Intermedio 47: 2-[(3-Metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



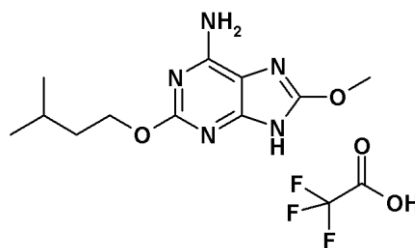
A una solución de 8-bromo-2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (314 mg) se añadió una solución de metóxido sódico (0,460 ml, 30% en peso en MeOH) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja. El residuo se tomó en EtOAc (20 ml) y se extrajo con solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido de agua (20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro (210 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 6,81 (2H, s ancho), 5,34 (1H, dd), 4,26-4,15 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,96 (1H, d), 3,61-3,52 (1H, m), 2,77-2,66 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,79-1,46 (7H, m), 0,92 (6H, d).

Intermedio 48: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(3-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina



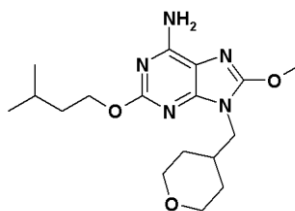
A una solución de 2-[(3-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (210 mg) en MeOH seco (2,1 ml) se añadió TFA (0,21 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo que se trituró con Et₂O (15 ml) y se filtró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (143 mg).

EM calc. para (C₁₁H₁₇N₅O₂)⁺ = 251

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 252

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 7,90 (1H, ancho), 4,38-4,30 (2H, m), 4,05 (3H, s), 1,79-1,68 (1H, m), 1,65-1,56 (2H, m), 0,93 (6H, d) no se observaron dos protones intercambiables.

Intermedio 49: 2-[(3-Metilbutil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina

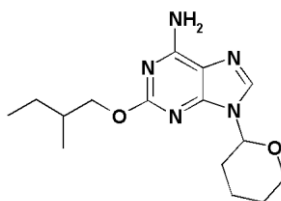


A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(3-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (143 mg) en DMF seca (2,42 ml) se añadió carbonato potásico (217 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se añadió 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (77 mg). La reacción se agitó a 50 °C toda la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se tomó en EtOAc (30 ml) y se extrajo con agua (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (52 mg).

EM calc. para (C₁₇H₂₇N₅O₃)⁺ = 349

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 350

Intermedio 50: 2-[(2-Metilbutil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

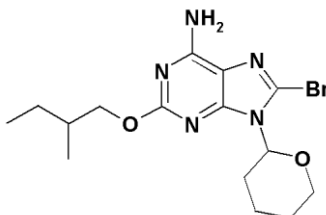


A 2-metil-1-butanol (0,855 ml) en DME (4 ml) se añadió terc-butóxido sódico (760 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. Se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (500 mg) seguida de DME (4 ml). La reacción se calentó a 110 °C toda la noche. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. El residuo se tomó en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (30 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo amarillo/marrón. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM calc. para (C₁₅H₂₃N₅O₂)⁺ = 305

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 306

Intermedio 51: 8-Bromo-2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

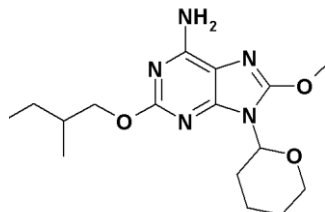


Una solución de 2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (245 mg) en cloroformo seco (2,9 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (150 mg) proporcionando una solución verde/marrón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se tomó en DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 80 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido verde (292 mg).

EM calc. para (C₁₅H₂₂BrN₅O₂)⁺ = 383/385

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 384/386

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 7,39 (2H, ancho), 5,50 (1H, dd), 4,15-4,07 (1H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 3,70-3,57 (1H, m), 3,02-2,88 (1H, m), 2,03-1,40 (7H, m), 1,27-1,13 (1H, m), 0,99-0,84 (6H, m).

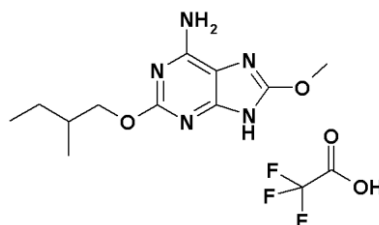
Intermedio 52: 2-[(2-Metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

A una solución de 8-bromo-2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (284 mg) en MeOH seco (2,54 ml) se añadió una solución de metóxido sódico (0,416 ml, 30% en peso en MeOH) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (15 ml) y se vertió en solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma naranja (199 mg).

EM calc. para (C₁₆H₂₅N₅O₃)⁺ = 335

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 336

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 6,87 (2H, s), 5,35 (1H, dd), 4,13-3,91 (6H, m), 3,66-3,50 (1H, m), 2,77-2,62 (1H, m), 1,98-1,42 (7H, m), 1,26-1,13 (1H, m), 0,98-0,85 (6H, m).

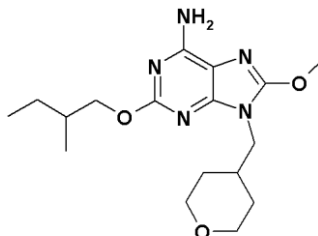
Intermedio 53: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-metilbutil)oxi]-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina

A una solución de 2-[(2-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (199 mg) en MeOH seco (1,99 ml) se añadió TFA (0,199 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (111 mg).

EM calc. para (C₁₁H₁₇N₅O₂)⁺ = 251

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 252

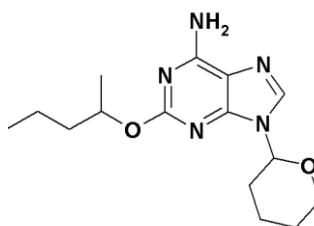
RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 8,01-7,46 (2H, ancho), 4,20-4,00 (6H, m), 1,88-1,73 (1H, m), 1,54-1,40 (1H, m), 1,28-1,12 (1H, m), 0,99-0,84 (6H, m).

Intermedio 54: 2-[(2-Metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina

A una solución de 2-[(2-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (109 mg) en DMF seca
 5 (1,86 ml) se añadió carbonato potásico (165 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (59 mg). La reacción se agitó a 50 °C toda la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se tomó en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un
 10 aceite viscoso amarillo. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (41 mg).

EM calc. para (C₁₇H₂₇N₅O₃)⁺ = 349

15 EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 350

Intermedio 55: 2-[(1-Metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

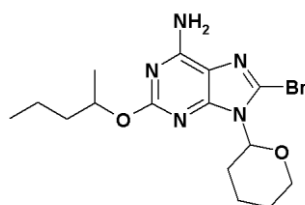
A 2-pentanol (3,65 ml) se añadió terc-butóxido sódico (760 mg) en porciones durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. Se
 20 añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (500 mg) y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche, después durante otras 72 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite amarillo viscoso. En otro
 25 matraz, se calentó una suspensión de 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (500 mg) y 2-pentanol (3,8 ml) a 50 °C. Se añadió hidruro sódico (396 mg, dispersión al 60%)

en porciones y la reacción se agitó a 50 °C durante 72 h. La reacción se enfrió y se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite amarillo. Los dos
 5 productos de reacción en bruto se combinaron y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (382 mg).

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 305$

10 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 306$

Intermedio 56: 8-Bromo-2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



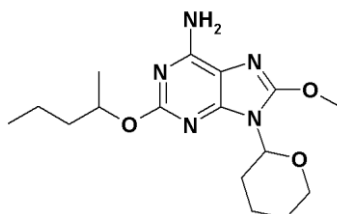
A una solución de 2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (382 mg) en cloroformo seco (4,52 ml) a 0 °C se añadió NBS (234 mg) en una única porción. La
 15 reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se tomó en DCM (20 ml) y se lavó con agua (30 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando una espuma verde/marrón (493 mg).

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2)^+ = 383/385$

20 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 384/386$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7,44 (2H, ancho), 5,48 (1H, dd), 5,09-4,98 (1H, m), 4,07-3,98 (1H, m), 3,68-3,57 (1H, m), 3,02-2,88 (1H, m), 2,03-1,91 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,74-1,45 (5H, m), 1,44-1,20 (5H, m), 0,95-0,85 (3H, m).

Intermedio 57: 2-[(1-Metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



25 A una solución de 8-bromo-2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-

amina (493 mg) en MeOH seco (4,37 ml) se añadió una solución de metóxido sódico (0,722 ml, 30% en peso en MeOH) y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 h. Se añadió otra porción de solución de metóxido sódico (0,120 ml, 30% en peso en MeOH) y la reacción continuó durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja. El residuo se tomó en cloruro de amonio saturado (25 ml) y se lavó con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con agua (15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma naranja (313 mg).

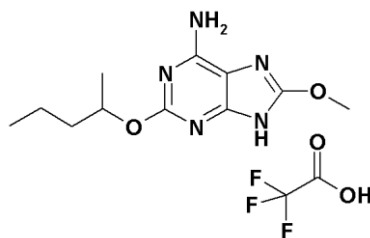
EM calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 336$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 6,78 (2H, s), 5,33 (1H, d), 5,07-4,96 (1H, m), 4,09-3,92 (4H, m), 3,62-3,49 (1H, m), 2,80-2,64 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,77-1,43 (6H, m), 1,42-1,19 (5H, m), 0,95-0,84 (3H, m).

Intermedio 58: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(1-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-

amina



A una solución de 2-[(1-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (313 mg) en MeOH seco (3,13 ml) se añadió TFA (0,313 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo que se trituró con Et_2O y se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (218 mg).

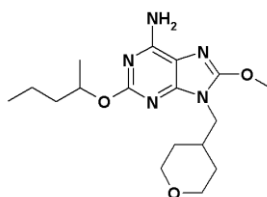
EM calc. para $(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 251$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 252$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8,12 (2H, ancho), 5,20-5,09 (1H, m), 4,05 (3H, s), 1,74-1,52 (2H, m), 1,45-1,27 (5H, m), 0,94-0,85 (3H, m), no se observa un protón intercambiable.

Intermedio 59: 2-[(1-Metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-

amina

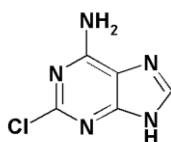


A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(1-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (218 mg) en DMF seca (3,71 ml) se añadió carbonato potásico (330 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se añadió 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (118 mg). La reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se tomó en EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo viscoso. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (92 mg).

EM calc. para (C₁₇H₂₇N₅O₃)⁺ = 349

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 350

Intermedio 60: 2-Cloro-1H-purin-6-amina



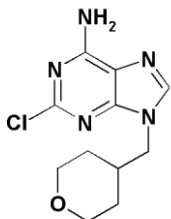
Una mezcla de 2,6-dicloro-1H-purina (5 g) y solución de amoníaco (79,2 ml, 2 M en isopropanol) se agitó y se calentó a 120 °C en un autoclave toda la noche. La reacción se enfrió y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con rendimiento cuantitativo.

EM calc. para (C₅H₄ClN₅)⁺ = 169/171

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 170/172

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 8,14 (1H, s), 7,66 (2H, s), no se observa un protón intercambiable.

Intermedio 61: 2-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



A una suspensión de 2-cloro-1H-purin-6-amina (1,57 g) y carbonato potásico (2,57 g) en DMF (55 ml) se añadió 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (2,0 g) en una porción. La mezcla se agitó a 90 °C toda la noche. La mezcla de reacción se tomó en cloroformo/isopropanol (3:1, 100 ml) y se extrajo con agua (100 ml). Las fases orgánicas se separaron y la acuosa se extrajo

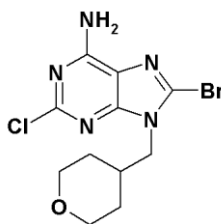
con cloroformo/isopropanol (3:1, 2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,30 g, 52%).

EM calc. para $(C_{11}H_{14}ClN_5O)^+ = 267/269$

5 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 268/270$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 8,13 (1H, s), 7,73 (2H, s ancho), 4,00 (2H, d), 3,81 (2H, dd), 3,28-3,17 (2H, m), 2,14-1,99 (1H, m), 1,43-1,33 (2H, m), 1,33-1,17 (2H, m).

Intermedio 62: 8-Bromo-2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



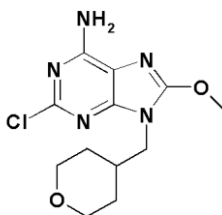
10 A una solución de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (1,30 g) en cloroformo seco (32 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (2,16 g). La reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. la mezcla se enfrió, se tomó en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,36 g).

15 EM calc. para $(C_{11}H_{13}BrClN_5O)^+ = 345/347/349$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 346/348/350$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,91 (2H, ancho), 4,04-3,94 (1H, m), 3,82 (2H, dd), 3,31-3,15 (2H, m), 2,19-2,01 (1H, m), 1,48-1,15 (5H, m).

Intermedio 63: 2-Cloro-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



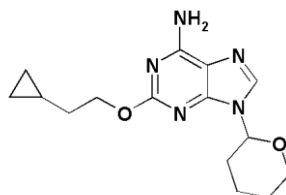
20 A una solución de 8-bromo-2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (1,36 g) en MeOH seco (27,5 ml) se añadió solución 1 M de hidróxido sódico (27,5 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo obtenido se trituró con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (120

25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido rosa/blanco. El material se tomó en MeOH/DMSO (1:1) y un precipitado se sedimentó en la solución. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado

se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%). El sólido filtrado se combinó con el material obtenido de la purificación proporcionando el compuesto del título (192 mg).

- 5 EM calc. para $(C_{12}H_{16}ClN_5O_2)^+ = 297/299$
 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 298/300$
 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,45-7,28 (2H, m), 4,10 (3H, s), 3,87-3,73 (3H, m), 3,22 (3H, t), 2,07-1,93 (1H, m), 1,46-1,36 (2H, m), 1,33-1,14 (2H, m).

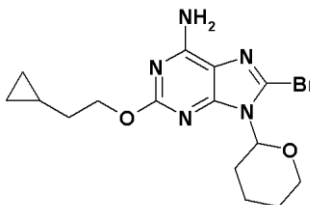
Intermedio 64: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 10 A una mezcla de 2-ciclopropiletanol (3,45 g) en DME (20 ml) se añadió terc-butóxido sódico (3,86 g) de forma gradual. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, después se añadieron 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,54 g) y DME (20 ml). La reacción se calentó a reflujo (110 °C) toda la noche, después durante otras 8
- 15 h. La reacción se inactivó en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron usando una frita hidrofóbica. El aceite resultante se azeotropizó con tolueno (x 2) proporcionando una goma. Esto se trituró con Et_2O (se enfrió baño de CO_2 y acetona) hasta que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (1,579 g) que se sometió a vacío elevado durante 24 h.

- 20 EM calc. para $(C_{15}H_{21}N_5O_2)^+ = 303$
 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 304$
 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 7,85 (1H, s), 5,64 (1H, dd), 5,51 (2H, ancho), 4,39 (2H, dt), 4,19-4,11 (1H, m), 3,80-3,71 (1H, m), 2,13-1,94 (3H, m), 1,83-1,59 (5H, m), 0,94-0,82 (1H, m), 0,53-0,43 (2H, m), 0,16-0,09 (2H, m).

- 25 Intermedio 65: 8-Bromo-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,579 g) se

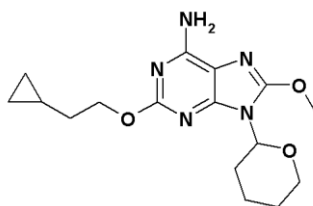
disolvió en cloroformo (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo a 1 °C. Se añadió NBS (1,02 g) de forma gradual, manteniendo la temperatura de reacción a menos de 2 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos (enfriando en un baño de hielo) antes de dejar calentar a temperatura ambiente. La reacción después se agitó durante 6 h. Se añadió cloroformo (50 ml) y la mezcla se fraccionó con agua (50 ml) y se separó usando una frita hidrofóbica. Las fases orgánicas se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón (1,867 g).

EM calc. para $(C_{15}H_{20}BrN_5O_2)^+ = 381/383$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 382/384$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,62 (1H, dd), 5,45 (2H, ancho), 4,44-4,34 (2H, m), 4,22-4,14 (1H, m), 3,72 (1H, dt), 3,11-2,99 (1H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,90-1,58 (6H, m), 0,93-0,82 (1H, m), 0,53-0,46 (2H, m), 0,16-0,10 (2H, m).

Intermedio 66: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



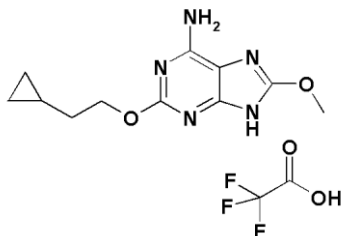
Una solución de 8-bromo-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,867 g) en MeOH seco (14 ml) se trató con solución de metóxido sódico (3,1 ml, 25% en peso en MeOH) y se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró a presión reducida antes de fraccionar entre EtOAc (100 ml) y cloruro de amonio (100 ml). Las fases orgánicas se separaron y la acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se separaron y se secaron usando una frita hidrofóbica. Las fases orgánicas se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón (845 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{23}N_5O_3)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 334$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,51 (1H, dd), 5,13 (2H, ancho), 4,36 (2H, t), 4,13 (3H, t), 3,70 (1H, dt), 2,84-2,72 (1H, m), 2,10-2,01 (1H, m), 1,82-1,53 (7H, m), 0,93-0,82 (1H, m), 0,52-0,45 (2H, m), 0,16-0,09 (2H, m).

Intermedio 67: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina



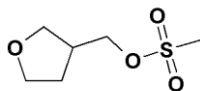
2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (845 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante un fin de semana y se evaporó a sequedad a presión reducida proporcionando un sólido marrón. Se añadió EtOAc y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con más EtOAc (se usó un total de 15 ml de EtOAc). El sólido después se lavó con Et₂O (5 ml) y se secó al aire con succión proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (937 mg).

EM calc. para (C₁₁H₁₅N₅O₂)⁺ = 249

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 250

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,91 (2H, ancho), 4,24 (2H, t), 3,93 (3H, s), 1,53-1,45 (2H, m), 0,71-0,60 (1H, m), 0,34-0,27 (2H, m), 0,02--0,04 (2H, m), no se observa un protón intercambiable, trazas de ión amonio presentes.

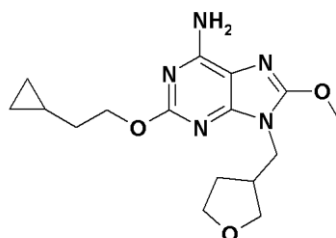
Intermedio 68: Metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo



A tetrahidro-3-furanmetanol (25 g) en DMC seco (250 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (68 ml) en una única porción. Se añadió cloruro de metanosufonilo (24,7 ml) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó durante un fin de semana. La mezcla se tomó en DCM (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases orgánicas se secaron usando una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón con rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 4,19-4,08 (2H, m), 3,77-3,69 (2H, m), 3,66-3,59 (1H, m), 3,46 (1H, dd), 3,19 (3H, s), 2,64-2,53 (1H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,63-1,53 (1H, m).

Intermedio 69: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina



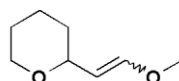
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (300 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió carbonato potásico anhidro (457 mg) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo (164 mg). La reacción se calentó a 90 °C durante 3,5 h y después se inactivó en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido vítreo. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título (103,8 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{23}N_5O_3)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 334$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 5,37 (2H, ancho), 4,22 (2H, t), 4,00 (3H, s), 3,89-3,77 (3H, m), 3,69-3,61 (2H, m), 3,52 (1H, dd), 2,80-2,67 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m), 1,65-1,53 (3H, m), 0,80-0,69 (1H, m), 0,39-0,32 (2H, m), 0,02--0,04 (2H, m).

Intermedio 70: 2-[(E/Z)-2-metoxietenil]tetrahydro-2H-pirano

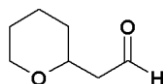


Una solución de cloruro de oxalilo (5,33 ml) en DCM (30 ml) se enfrió a -60 °C y se añadió una solución de DMSO (7,4 ml) en DCM (100 ml) gota a gota agitando, manteniendo la temperatura entre -55 °C y -60 °C. Después de 20 minutos se añadió tetrahydro-2H-piran-2-ilmetanol (6 g) gota a gota. Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (36 ml) gota a gota y después de otros 30 minutos la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla se trató con agua, la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera diluida, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron dando un aceite pálido (3,8 g). El material se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando ciclohexano/EtOAc

como eluyente (0-40%) proporcionando un aceite transparente (780 mg). Una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,69 g) en THF seco se enfrió a -40 °C y se añadió una solución de terc-butoxido potásico (1,54 g) en THF seco gota a gota agitando. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió a -65 °C y se añadió el aceite transparente (780 mg, preparado anteriormente) en THF seco gota a gota, manteniendo la temperatura entre -60 °C y -65 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de otros 30 minutos se inactivó con hielo/agua. La mezcla se extrajo con Et₂O (x 3) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron durante sulfato sódico, se evaporaron a vacío, después se volvió a evaporar a vacío con tolueno proporcionando material en bruto (3,71 g). El material se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando ciclohexano/EtOAc como eluyente (0-20%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (581 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,58 + 5,91 (1H d+d), 4,81 + 4,45 (1H, dd+dd), 4,31-4,23 + 3,76-3,69 + 3,52-3,44 (2H, m + m + m), 4,04-3,95 (1H, m), 3,61 + 3,56 (3H, s + s), 1,89-1,77 (1H, m), 1,67-1/32 (5H, m), mezcla de isómeros en una proporción aprox. de 60:40.

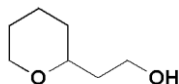
Intermedio 71: Tetrahidro-2H-piran-2-ilacetaldehído



A una solución de 2-[(E/Z)-2-(metoxi)etenil]tetrahidro-2H-pirano (581 mg) en THF (4 ml) se añadió HCl 2 N (4 ml) agitando. Después de 2 h la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera diluida, se secaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (528 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,80 (1H, t), 4,01-3,93 (1H, m), 3,88-3,79 (1H, m), 3,51-3,43 (1H, m), 2,63-2,54 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 1,91-1,80 (1H, m), 1,68-1,48 (4H, m), 1,44-1,31 (1H, m).

Intermedio 72: 2-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)etanol

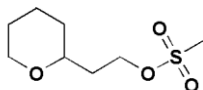


A una solución en agitación de tetrahidro-2H-piran-2-ilacetaldehído (528 mg) en etanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico en gránulos (156 mg). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se trató con salmuera. La mezcla se acidificó mediante la cuidadosa adición de HCl 2 N y esta mezcla se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el

compuesto del título en forma de un aceite transparente (465 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,02-3,93 (1H, m), 3,83-3,73 (2H, m), 3,57-3,38 (2H, m), 2,83-2,74 (1H, m), 1,88-1,32 (7H, m), no se observó el protón hidroxilo.

Intermedio 73: Metanosulfonato de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etilo



5

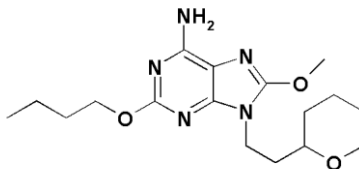
2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)etanol (465 mg) se disolvió en DMC seco (10 ml) y trietilamina (996 mg) se añadió. La solución en agitación se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de metanosufonilo (359 mg) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se fundía el baño de hielo y se dejó durante 16 h. La mezcla después se agitó con solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (718 mg).

10

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,43-4,27 (2H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,47-3,35 (2H, m), 3,01 (3H, s), 1,93-1,78 (3H, m), 1,64-1,44 (4H, m), 1,37-1,24 (1H, m).

15

Intermedio 74: 2-Butiloxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina



Una mezcla de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en DMF seca (2 ml) se calentaron a 60 °C agitando durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etilo (142 mg) y la reacción continuó durante 16 h a 60 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando material en bruto (540 mg). El material se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 0-20% de metanol/EtOAc como eluyente proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg).

20

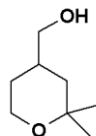
25

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 350$

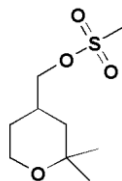
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 5,12 (2H, s), 4,29 (2H, t), 4,12 (3H, s), 4,05 (2H, dt), 3,99-3,92 (1H, m), 3,36 (1H, dt), 3,27-3,19 (1H, m), 1,88 (2H, cuartete), 1,84-1,66 (5H, m), 1,63-1,37 (4H, m), 1,36-1,23 (1H, m), 0,97 (3H, t).

30

Intermedio 75: (2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

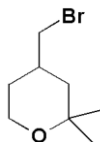
Una solución de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (2,5 g) en etanol (30 ml) se enfrió (baño de hielo) y se añadió borohidruro sódico (665 mg) agitando. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con salmuera, se acidificó y se extrajo en DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando un aceite transparente (2,54 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,87-3,62 (2H, m), 3,47 (2H, d), 1,99-1,87 (1H, m), 1,67-1,55 (3H, m), 1,28-1,06 (8H, m).

Intermedio 76: Metanosulfonato de (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metilo

(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2,54 g) se disolvió en DMC seco (40 ml) y se añadió trietilamina (4,9 ml) agitando. La solución se enfrió (baño de hielo) en atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de metanosufonilo (1,77 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se fundía el baño de hielo y se dejó durante 16 h. La mezcla se agitó con solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título (3,93 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,03 (2H, d), 3,82-3,75 (1H, m), 3,68 (1H, dt), 3,02 (3H, s), 2,25-2,12 (1H, m), 1,70-1,55 (3H, m), 1,33-1,13 (7H, m).

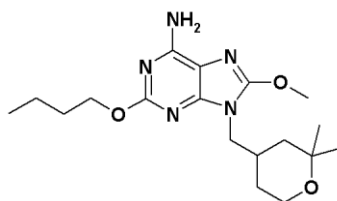
Intermedio 77: 4-(Bromometil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano

Una mezcla de metanosulfonato de (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (1,5 g) y

bromuro de litio anhidro (2,72 g) en acetona (40 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera diluida, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,23 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,82-3,75 (1H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,26 (2H, d), 2,11-1,98 (1H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,29-1,08 (8H, m).

Intermedio 78: 2-Butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-8-metoxi-9H-purin-6-amina

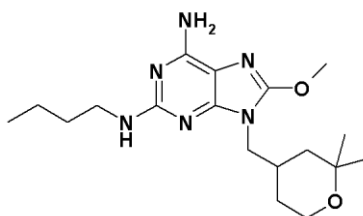


Una mezcla de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (223 mg) y carbonato potásico (264 mg) en DMF seca (2 ml) se calentaron a 60 °C en atmósfera de nitrógeno agitando durante 1 h. Se añadió 4-(bromometil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (158 mg) y la reacción se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando un aceite marrón. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 5-20% de metanol/EtOAc como eluyente proporcionando un aceite pálido (181 mg). El material se volvió a purificar mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 0-15% de metanol/EtOAc como eluyente proporcionando el compuesto del título (161 mg).

EM calc. para $(\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 364$

Intermedio 79: Trifluoroacético de N^2 -Butil-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina



Una mezcla de sal del ácido N^2 -Butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamin (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en DMF seca (2 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno

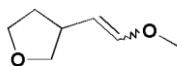
agitando durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de 2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (152 mg) y se continuó agitando durante 5 h a 50 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió bromuro de litio (50 mg) y se continuó calentando durante 5 h a 50 °C, después 8 h a 90 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando material en bruto (210 mg). Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título (75 mg).

EM calc. para $(C_{18}H_{30}N_6O_2)^+ = 362$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 363$

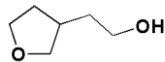
RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 4,92 (2H, ancho), 4,60 (1H, t), 4,09 (3H, s), 3,79-3,68 (3H, m), 3,65-3,55 (1H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 2,36-2,23 (1H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,51-1,13 (12H, m), 0,99-0,91 (3H, m).

Intermedio 80: 3-[(E/Z)-2-metoxietenil]tetrahydrofurano



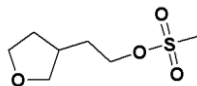
Una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (13,71 g) en THF seco (40 ml) se enfrió a -40 °C y se añadió una solución de terc-butóxido potásico (4,94 g) en THF seco (40 ml) gota a gota agitando. Después de 45 minutos la reacción se enfrió a -65 °C. Mientras tanto, se trató una solución de tetrahidro-3-furancarbaldehído (8 ml, 50% en agua) con salmuera proporcionando una suspensión turbia. Esto se extrajo con Et_2O (x 3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la solución se añadió gota a gota a la reacción a -60 °C a -65 °C. La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla se vertió en agua y se extrajo con Et_2O (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron durante sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite. Esto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en un cartucho de sílice ISCO, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 0-20% de EtOAc/ciclohexano como eluyente proporcionando el compuesto del título (460 mg).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,37 (0,75H, d), 5,92 (0,25H, d), 4,67 (0,75H, dd), 4,32 (0,25H, dd), 3,97-3,85 (2H, m), 3,84-3,75 (1H, m), 3,60 (0,75H, s), 3,52 (2,25H, s), 3,38-3,31 (1H, m), 3,28-3,19 (0,25H, m), 2,81-2,69 (0,75H, m), 2,16-2,03 (1H, m), 1,71-1,58 (1H, m), mezcla de isómeros en una proporción de aprox. 1:3.

Intermedio 81: 2-(Tetrahydro-3-furanil)etanol

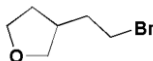
3-[(E/Z)-2-metoxietenil]tetrahidrofurano (460 mg) se trató con etanol (2 ml) y HCl 2 N (2 ml), y la solución transparente se agitó durante 4 h. La solución se calentó a 50 °C durante 1 h, después se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. El ácido se neutralizó añadiendo una solución 2 N de hidróxido sódico (2 ml) y se diluyó con etanol (3 ml). Se añadió borohidruro sódico (136 mg) agitando. Después de 3 h el disolvente se eliminó evaporando a presión reducida y el residuo se trató con salmuera y con precaución se acidificó con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (x 3), se lavó con salmuera, se secó usando una frita hidrofóbica y se evaporó a un aceite transparente (200 mg). Las fases acuosas se combinaron, se saturaron con NaCl sólido, se extrajeron con DCM (x 3), se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando una segunda cosecha de material (100 mg). Esto se combinó con la primera cosecha de aceite transparente (200 mg), y se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 0-20% de MeOH/EtOAc como eluyente proporcionando el compuesto del título (230 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,98-3,83 (2H, m), 3,82-3,64 (3H, m), 3,42-3,35 (1H, m), 2,39-2,27 (1H, m), 2,14-2,03 (1H, m), 1,72-1,64 (2H, m), 1,58-1,51 (1H, m), no se observó el protón del hidroxilo.

Intermedio 82: 2-(Tetrahydro-3-furanil)etil metanosulfonato

Se disolvió 2-(tetrahydro-3-furanil)etanol (230 mg) en DMC seco (5 ml) y se añadió trietilamina (0,552 ml). La solución en agitación se enfrió (baño de hielo) en atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de metanosufonilo (0,199 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se fundía el baño de hielo y se dejó durante 16 h. La mezcla se agitó con solución saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporó proporcionando el compuesto del título (364 mg).

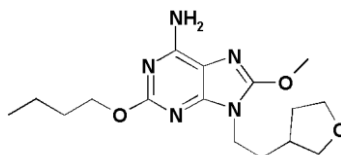
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,32-4,22 (2H, m), 3,98-3,73 (4H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,40-2,30 (1H, m), 2,18-2,06 (1H, m), 1,95-1,79 (2H, m).

Intermedio 83: 3-(2-Bromoetil)tetrahidrofurano

Una mezcla de metanosulfonato de 2-(tetrahidro-3-furanil)etilo (364 mg) y bromuro de litio anhidro (780 mg) se sometió a reflujo agitando en acetona (10 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera diluida, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título (308 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,97-3,84 (2H, m), 3,81-3,74 (1H, m), 3,46-3,36 (3H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 2,01-1,92 (2H, m), 1,56-1,49 (1H, m).

Intermedio 84: 2-Butiloxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-9H-purin-6-amina



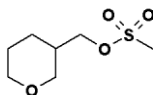
Una mezcla de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en DMF seca (2 ml) se calentó a 60 °C agitando durante 1 h. Se añadió 3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano (123 mg) y la reacción continuó durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporó proporcionando un aceite (265 mg). El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (ISCO) usando 0-15% de MeOH/EtOAc como eluyente proporcionando el compuesto del título (102 mg).

EM calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 336$

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 5,15 (2H, ancho), 4,32-4,24 (2H, m), 4,12 (3H, s), 3,99-3,94 (2H, m), 3,93-3,82 (2H, m), 3,77-3,69 (1H, m), 3,39 (1H, dd), 2,19-2,06 (2H, m), 1,90-1,72 (4H, m), 1,59-1,45 (3H, m), 0,97 (3H, t).

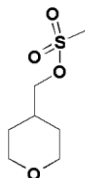
Intermedio 85: Metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo



A tetrahidro-2H-piran-3-ilmetanol (4,92 g) en diclorometano seco (140 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina anhidra (13,6 ml) en una vez, seguida de cloruro de mesilo (4,3 ml) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura toda la noche. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío proporcionando un aceite rojo (8,8 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,18-4,08 (2H, m), 3,94-3,88 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,51-3,43 (1H, m), 3,37-3,31 (1H, m), 3,01 (3H, s), 2,07 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,72-1,56 (2H, m), 1,47-1,36 (1H, m).

Intermedio 86: Metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo



5

A tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (6,2 g) en diclorometano seco (226,3 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (18,1 ml), seguido de cloruro de mesilo (5,4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó a esta temperatura toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La

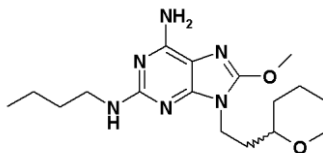
10

fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrofóbica para secar y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón claro grumoso (10,17 g).

RMN de ^1H (DMSO): δ 4,06 (2H, d), 3,85 (2H, m), 3,35-3,25 (1H, m), 3,17 (3H, s), 2,50 (1H, m), 2,00-1,87 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,32-1,20 (2H, m).

Intermedio 87: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina

15



Una mezcla de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en DMF seca (2 ml) se calentó a 60 °C agitando durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etilo (142 mg) y la

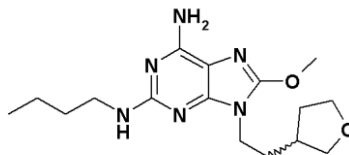
20 reacción continuó durante 3 h a 60 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando material en bruto (250 mg). El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y

25 las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases, después se evaporaron proporcionando 75 mg de material que se recristalizó a partir de éter/nafta proporcionando el compuesto del título en forma de un

sólido, 54 mg.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,92 (2H, s), 4,59 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,99 (3H, m), 3,38 (3H, m), 3,25 (1H, m), 1,93-1,37 (11H, m), 1,37-1,23 (1H, m), 0,96 (3H, t).

Intermedio 88: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-9H-purin-2,6-diamina



5

Una mezcla de trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina sal del ácido, (200 mg) y carbonato potásico (236 mg) en DMF seca (2 ml) se calentó a 60 °C agitando durante 1 h. Se añadió 3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano, Intermedio 83 (123 mg) y la reacción continuó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron usando una frita hidrofóbica y se evaporaron a un aceite (261 mg). Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 5-20% de metanol:acetato de etilo) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título, con un rendimiento de 181 mg.

10

15

EM calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 334$

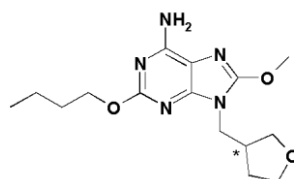
EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 335$

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,96 (2H, s), 4,60 (1H, t ancho), 4,10 (3H, s), 3,88 (4H, m), 3,73 (1H, m), 3,38 (3H, m), 2,12 (1H, m), 1,85 (3H, m), 1,57 (3H, m), 1,41 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Intermedio 89 e Intermedio 90: 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-

20

6-amina, enantiómeros



2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (0,5 g) se separó en sus enantiómeros respectivos usando una columna Chiralpak AD 1" x 25 cm, eluyendo con heptano:IPA 90:10. Las fracciones que contenían el material que eluía más rápido se combinaron y se evaporaron a un sólido proporcionando el isómero 1, Intermedio 89, 176 mg.

25

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 322$

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,20 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,13 (3H, s), 4,01-3,89 (3H, m superpuesto), 3,77 (2H, m), 3,64 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,81-1,67 (3H, m)

superpuesto), 1,50 (2H, m), 0,96 (3H, t).

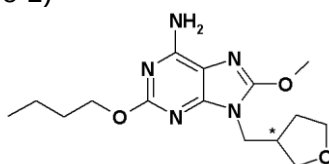
Las fracciones que contenían el material que eluía más lento se combinaron y se evaporaron a un sólido proporcionando el isómero 2, Intermedio 90, 178 mg.

EM calc. para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

5 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($CDCl_3$): 5,15 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,13 (3H, s), 4,01-3,89 (3H, m superpuesto), 3,77 (2H, m), 3,64 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,81-1,67 (3H, m superpuesto), 1,50 (2H, m), 0,96 (3H, t).

10 Intermedio 89, procedimiento alternativo: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 1)

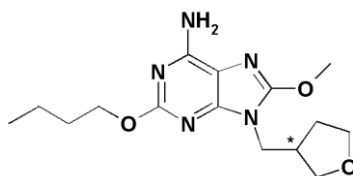


Una mezcla en agitación de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (3,25 g) y carbonato potásico (3,83 g) en N,N-dimetilformamida seca (30 ml) se calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo (2 g, Isómero 1) y la mezcla en agitación se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido naranja. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro, con un rendimiento de 1,56 g.

EM calc. para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

25 Intermedio 90, procedimiento alternativo: 2-(Butiloxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 2)



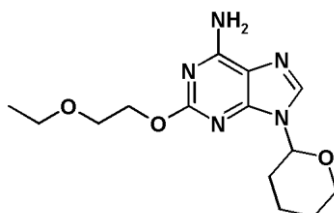
30 Una mezcla en agitación de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (3,25 g) y carbonato potásico (3,83 g) en N,N-dimetilformamida seca (30 ml) se calentó agitando a 60 °C durante 1 h. Se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo

(2 g, Isómero 2) y la mezcla en agitación se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido naranja. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro, con un rendimiento de 2,2 g.

EM calc. para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

Intermedio 91: 2-[[2-(Etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

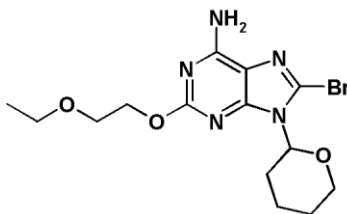


A una solución en agitación de t-butóxido potásico (9,3 g, 82,8 mmol) en 1-etoxi-2-etanol (70 ml) se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7 g, 27,6 mmol).

La mezcla se calentó a 80-90 °C durante 2 h. Después la mayor parte del disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y diclorometano. La fase de diclorometano se separó, se concentró proporcionando un sólido marrón claro, que se lavó con éter de petróleo, se secó a vacío (7,8 g, 92%).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,86 (1H, s), 6,0-5,8 (2H, s ancho), 5,61 (1H, d), 4,49 (2H, m), 4,3-4,1 (1H, m), 3,80 (2H, t), 3,8-3,7 (1H, m), 3,60 (2H, t), 2,15-1,9 (3H, m), 1,85-1,55 (3H, m), 1,23 (3H, t). Picos de impurezas en 3,75, 3,55, 1,2, 0,85.

Intermedio 92: 8-Bromo-2-[[2-(etilo)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

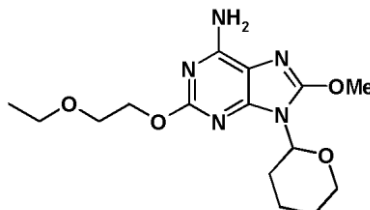


A una solución en agitación de 2-[[2-(etilo)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,8 g, 25,4 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió NBS (5 g, 27,9 mmol) agitando. Después de 2 h, el disolvente se eliminó. El producto se purificó a través de una

columna de sílice usando éter de petróleo: acetato de etilo 2:1 como eluyente, que era un sólido amarillo claro (7,8 g, 79,6%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,9-5,7 (2H, s ancho), 5,57 (1H, d), 4,55-4,4 (2H, m), 4,2-4,1 (1H, m), 3,78 (2H, t), 3,75-3,6 (1H, m), 3,58 (2H, q), 2,9-3,1 (1H, m), 2,15-2,0 (1H, m), 1,9-1,5 (4H, m), 1,21 (3H, t).

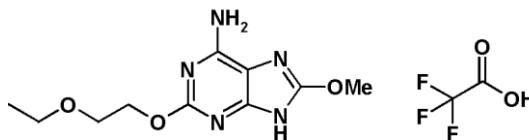
Intermedio 93: 2-[[2-(Etiloxi)etil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se disolvió sodio (1,25 g, 54,4 mmol) en metanol (40ml). Después de 10 minutos, se añadió 8-bromo-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7 g, 18 mmol) agitando. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó. El residuo en una columna de sílice usando DCM: MeOH 100:1 como eluyente proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo (4,78 g, 78,4%).

RMN de ^1H (CD_3OD): 5,6-5,5 (1H, m), 4,55-4,4 (2H, m), 4,18 (3H, s), 4,15-4,05 (1H, m), 3,9-3,8 (2H, 2xm), 3,8-3,7 (1H, m), 3,7-3,6 (2H, q), 2,9-2,75 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,9-1,55 (4H, m), 1,25 (3H, t). No se observó protones intercambiables.

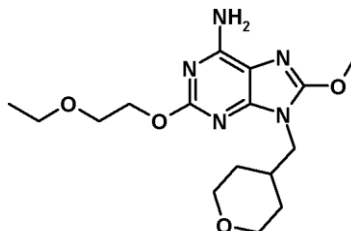
Intermedio 94: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



2-[[2-(Etiloxi)etil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (4,78 g, 14,2 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadió TFA (7,5 ml) agitando a 0 °C. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 día. Se formó un sólido blanco. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío. Esto proporcionó producto (4 g, 80,5%).

RMN de ^1H (CD_3OD): 4,6-4,55 (2H, m), 4,15 (3H, s), 3,85-3,75 (2H, m), 3,37 (2H, q), 1,18 (3H, d). No se observó protones intercambiables.

Intermedio 95: 2-(2-Etoxi)etil-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



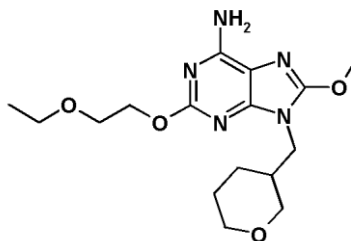
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[2-(etiloxi)etil]oxi-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina (500 mg) en N,N-dimetilformamida seca (4,5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (0,75 g) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo (0,29 g) en una porción y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (240 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_4)^+ = 351$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 352$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 6,81 (2H, s), 4,27 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,81 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,64 (2H, m), 3,48 (2H, q), 3,22 (2H, m), 2,01 (1H, m), 1,41 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,12 (3H, t).

Intermedio 96: 2-{[2-(Etiloxi)etil]oxi}-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina



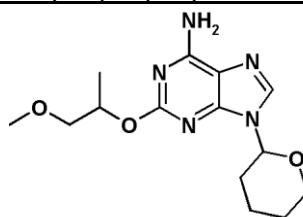
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-{[2-(etiloxi)etil]oxi}-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina (500 mg) en N,N-dimetilformamida seca (6,0 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (0,75 g) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió una solución de metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-

3-ilmetilo (0,29 g) en N,N-dimetilformamida seca (1,0 ml) en una vez y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente que cristaliza a temperatura ambiente (245 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_4)^+ = 351$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 352$

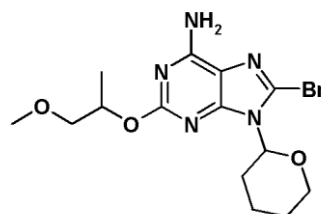
Intermedio 97: 2-{{1-Metil-2-(metoxi)etil}oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



A una solución en agitación de t-butoxido potásico (9,3 g, 82,8 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (70 ml) se añadió 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7 g, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante 4 h. Después la mayor parte del disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y diclorometano. La fase de diclorometano se separó, se concentró proporcionando un aceite marrón (7,2 g, 84,7%).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,84 (1H, s), 5,8-5,55 (2H, s ancho + 1H, m), 5,45-5,3 (1H, m), 4,2-4,05 (1H, m), 3,8-3,6 (2H, 2xm), 3,5-3,42 (1H, m), 3,40 (3H, s), 2,1-1,9 (3H, m), 1,8-1,55 (3H, m), 1,35 (3H, dd). Picos de impurezas en 5,05, 3,38, 1,21, 1,12.

Intermedio 98: 8-Bromo-2-{{1-metil-2-(metoxi)etil}oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

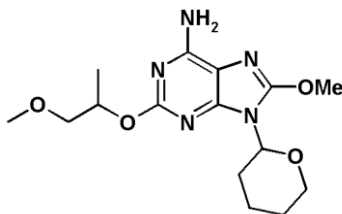


A una solución en agitación de 2-{{1-metil-2-(metoxi)etil}oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,2 g, 23,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió NBS (4,6 g, 25,8 mmol). Después de 4 h, se eliminó el disolvente. El producto se purificó en una columna de sílice usando éter de petróleo: acetato de etilo 2:1 como eluyente. Esto proporcionó el producto

(7,3 g, 81,1%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,9-5,65 (2H, s ancho), 5,65-5,55 (1H, m), 5,4-5,2 (1H, m), 4,2-4,05 (1H, m), 3,8-3,6 (2H, m), 3,55-3,42 (1H, m), 3,40 (3H, 2xs), 2,9-3,1 (1H, m), 2,15-2,0 (1H, m), 1,9-1,5 (4H, m), 1,37 (3H, dd).

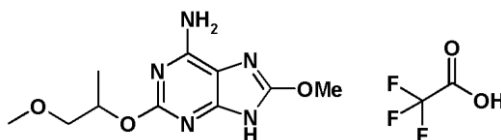
5 Intermedio 99: 2-[[1-Metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se disolvió sodio (1,16 g, 50,5 mmol) en metanol (40 ml) y se añadió 8-bromo-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6,5 g, 16,8 mmol) 10 agitando. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó en una columna de sílice usando DCM: MeOH 150:1 como eluyente. Esto proporcionó producto (4,7 g, 82,9%).

RMN de ^1H (CD_3OD): 5,6-5,5 (1H, m), 5,4-5,3 (1H, m), 4,20 (3H, s), 4,2-4,1 (1H, m), 3,8-3,6 (2H, 2xm), 3,6-3,5 (1H, m), 3,45 (3H, 2xs), 2,95-2,8 (1H, m), 2,2-2,05 (1H, m), 1,9-1,6 (4H, 15 m), 1,40 (3H, dd). No se observó protones intercambiables.

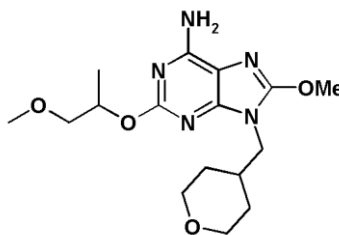
Intermedio 100: Sal del ácido trifluoroacético de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina



Se añadió TFA (7,5 ml) a una solución de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (4,7 g, 13,9 mmol) en MeOH (30 ml) agitando. La 20 mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 día. Se formó un sólido blanco que se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. Esto proporcionó el producto (3,7 g, 76,1%)

RMN de ^1H (CD_3OD): 5,55-5,4 (1H, m), 4,16 (3H, s), 3,7-3,55 (2H, m), 3,39 (3H, s), 1,40 25 (3H, d). No se observaron protones intercambiables.

Intermedio 101: 2-[[1-Metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



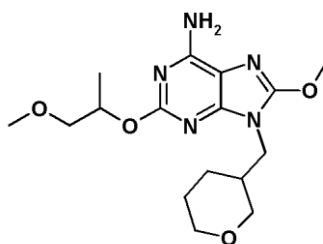
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina (500 mg) en N,N-dimetilformamida seca (4,5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (0,75 g) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo (0,29 g) en una vez y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (260 mg).

EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_4)^+ = 351$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 352$.

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 6,77 (2H, s), 5,16 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,81 (2H, m), 3,72 (2H, d), 3,48 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,22 (2H, m), 2,01 (1H, m), 1,41 (2H, m), 1,24 (2H, m), 1,21 (3H, d).

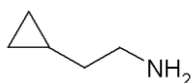
Intermedio 102: 2-[[1-Metil-2-(metiloxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina



A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina (500 mg) en N,N-dimetilformamida seca (6,0 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (0,75 g) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió una solución de metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo (0,29 g) en N,N-dimetilformamida seca (1,0 ml) en una vez y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se

concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (300 mg).

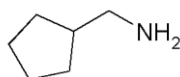
- 5 EM calc. para $(C_{16}H_{25}N_5O_4)^+ = 351$
 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 352$
Intermedio 103: (2-Ciclopropiletil)amina



- 10 A una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,09 ml) durante 12 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de ciclopropilacetonitrilo (1,06 g) en éter dietílico (5 ml) gota a gota a la reacción durante 10 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 0 °C y se inactivó con la lenta adición de agua. Se añadió una solución de hidróxido sódico (2 g) en agua (18 ml) y la
 15 fase orgánica se decantó del precipitado blanco resultante. El precipitado se enjuagó con éter dietílico (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío (30 °C, 300 mbar) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,10 g).

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 2,58 (2H, t), 1,23 (2H, q), 0,68 (1H, m), 0,36 (2H, m), -0,01 (2H, m). No se observan los protones de NH_2 .

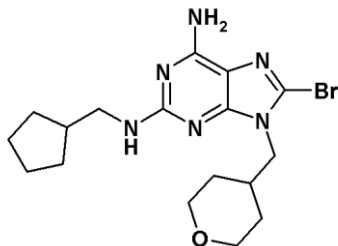
- 20 Intermedio 104: Ciclopentilmetilamina



- A una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico seco (27 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de ciclopentanocarbonitrilo (2 g) en éter dietílico seco (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. La solución púrpura se agitó a temperatura
 25 ambiente durante 24 horas. La solución rosa resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente solución 5,0 M de hidróxido sódico (10 ml) hasta que cesó la efervescencia. La reacción se filtró del precipitado blanco que se había formado. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío (temperatura ambiente, 200 mbar) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,6 g).

- 30 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 2,63 (2H, d), 1,92 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,57 (4H, m), 1,18 (2H, m). No se observan los protones de NH_2 .

Intermedio 105: 8-Bromo- N^2 -(ciclopentilmetil)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-

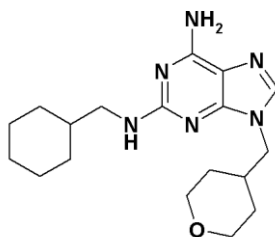
2,6-diamina

Una solución de 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (150 mg) en ciclopentilamina (276 mg) se calentó en el microondas a 170 °C durante dos minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo resultante amarillo en cloroformo seco (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió NBS (120 mg) en una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió más NBS (150 mg) y la reacción se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg).

EM calc. para $(C_{17}H_{25}BrN_6O)^+ = 409/410$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 410/411$

Intermedio 106: N^2 -(Ciclohexilmetil)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



Una solución de 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (150 mg) en ciclohexilamina (363 µl) se calentó en el microondas a 170 °C durante cinco minutos. La mezcla de reacción en bruto se sometió a cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando un sólido blanco (98 mg).

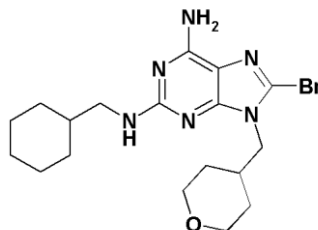
EM calc. para $(C_{18}H_{28}N_6O)^+ = 344$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 345$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 7,64 (1H, s), 6,54 (2H, s), 6,20 (1H, m), 3,84 (4H, m), 3,21 (2H, m), 3,08 (2H, m), 2,09 (1H, m), 1,78-1,52 (6H, m), 1,40 (2H, m), 1,30-1,10 (5H, m), 0,89

(2H, m).

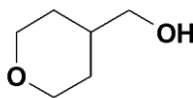
Intermedio 107: 8-Bromo-*N*²-(ciclohexilmetil)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



5 A una solución de *N*²-(ciclohexilmetil)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (90 mg) en cloroformo seco (1 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (46 mg) en una vez. La reacción marrón oscura se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío.

10 EM calc. para (C₁₈H₂₇BrN₆O)⁺ = 422/424
EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 423/425

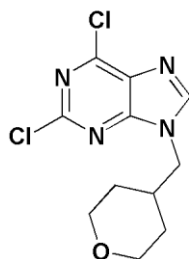
Intermedio 108: Tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol



Carboxilato de tetrahidro-2H-pirano metílico (SC/143233, Aldrich) (5,0 g) en THF seco
15 (10 ml) se añadió gota a gota a una solución fría de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (32 ml), manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Al completar de la adición, se dejó que terminara el proceso exotérmico antes de dejar calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción después se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (2 ml) que se añadió con mucha precaución y enfriando, seguida de hidróxido sódico 2 N (2 ml).
20 la suspensión resultante después se añadió agua (100 ml) y después se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La fase orgánica se separó, se combinó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando aceite móvil incoloro que después se sometió a vacío elevado durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de aceite móvil
25 incoloro (2,4367 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 4,04-3,96 (2H, m), 3,54-3,47 (2H, m), 3,46-3,36 (2H, m), 1,82 – 1,61 (3H, m), 1,57-1,50 (1H, m), 1,40-1,27 (2H, m)

Intermedio 109: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina



Una mezcla de tetrahydro-2H-piran-4-ilmetanol (2,44 g) y 2,6-dicloropurina (1,97 g) se disolvió en THF seco (25 ml). A esta solución se añadió trifenilfosfina (5,51 g), seguida de azodicarboxilato de diisopropilo (4,14 ml) añadido gota a gota. La temperatura de la reacción se mantuvo a menos de 43 °C (fue necesario enfriar un poco con un baño maría). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente antes de inactivar con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml, dos veces). La fase orgánica separada y combinada después se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó y después se secó pasando a través de una frita hidrofóbica antes de la evaporación a presión reducida proporcionando un aceite viscoso amarillo claro. El material se purificó parcialmente mediante cromatografía en sílice (ISCO) usando 0-100% de acetato de etilo: ciclohexano. El producto deseado eluyó en dos picos. El pico 1 eluyó a 70% de acetato de etilo: ciclohexano. El pico 2 eluyó con 100% de acetato de etilo.

La RMN (CD_3OD) mostró que ambos lotes eran idénticos a excepción de que el segundo pico contenía una cantidad marginalmente superior de óxido de trifenilfosfina como impureza.

Pico 1:

RMN de ^1H (CD_3OD): 8,56 (1H, s), 4,24-4,20 (2H, m), 3,96-3,90 (2H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,30-2,17 (1H, m), 1,55-1,34 (5H, m superpuesto).

[7,69-7,52 (15H, m superpuesto) – impureza de óxido de trifenilfosfina]. El compuesto del título : impureza de óxido de trifenilfosfina (1: 0,92).

Pico 2:

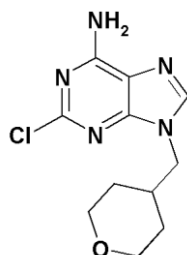
RMN de ^1H (CD_3OD): 8,56 (1H, s), 4,24-4,20 (2H, m), 3,96-3,90 (2H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,30-2,17 (1H, m), 1,55-1,34 (5H, m superpuesto).

[7,69-7,52 (15H, m superpuesto) - impureza de óxido de trifenilfosfina]. El compuesto del título : impureza de óxido de trifenilfosfina (1: 0,54).

Ambos lotes se combinaron proporcionando el compuesto del título (3,0833 g, en bruto) y trifenilfosfina como impureza EM calc. para $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O})^+ = 286, 288, 290$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 287, 289, 291$

Intermedio 110: 2-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



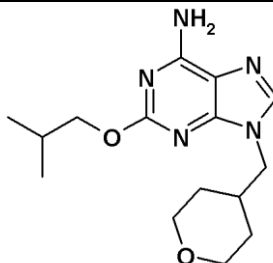
2,6-dicloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purina (3,08 g, que contenía óxido de trifenilfosfina) se calentó con amoníaco 2 M en IPA (50 ml) a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción después se evaporó a sequedad proporcionando un sólido amarillo. Este material (3,2089 g) se recrystalizó usando metanol (50 ml) y después de enfriar el sólido resultante se filtró y se lavó con metanol (5 ml) proporcionando el compuesto del título (1,5554 g). El filtrado se evaporó y se recrystalizó a partir de metanol (25 ml) y después de enfriar el sólido resultante se filtró proporcionando una segunda cosecha (0,2324 g) y era consistente con el primer lote mediante RMN y CLEM.

RMN de ^1H (CD_3OD): 8,06 (1H, s), 4,10-4,05 (2H, m), 3,96-3,88 (2H, m), 3,41-3,32 (2H, m), 2,23-2,10 (1H, m), 1,53-1,45 (2H, m), 1,43-1,30 (2H, m) (NH_2 intercambiado).

EM calc. para $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O})^+ = 267, 269$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 268, 270$

Intermedio 111: 2-[(2-Metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



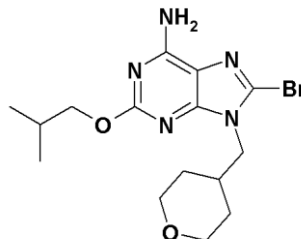
2-Cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (0,20 g) se añadió a una suspensión de 2-metil-1-propanol (2 ml) y terc-butóxido sódico (0,288 g). La mezcla se calentó en un microondas durante 30 minutos a 105 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua después de diluir con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica antes de eliminar las sustancias volátiles evaporando a presión reducida proporcionando un sólido rosado. Este material se trituró con éter dietílico y se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosado (91,1 mg).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 7,89 (1H, s), 7,14 (2H, s ancho), 4,02-3,90 (4H, m), 3,85-3,76 (2H, m), 3,31-3,13 (2H, m), 2,15-1,92 (2H, m ligeramente superpuestos), 1,43-1,35 (2H, m), 1,29-1,16 (2H, m), 1,00-0,92 (6H, m).

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 305$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 306$

Intermedio 112: 8-Bromo-2-[(2-metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



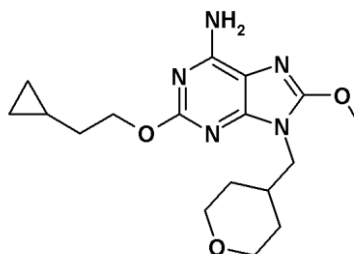
5 2-[(2-Metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (88 mg) se disolvió en ácido acético glacial (1,5 ml) antes de añadir acetato sódico (355 110 mg). Lo anterior después se enfrió en un baño con hielo antes de añadir bromo (0,2 ml) de forma gradual. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente antes de calentar a 70 °C (temperatura externa) durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución al 10% (p/v) de tiosulfato sódico (dando un color amarillo claro sin cambios adicionales) y después el pH se ajustó a 6-7 mediante la adición de hidróxido sódico 2 M. Esto después se extrajo en acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La fase orgánica se separó, se combinó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y después se azeotropizó con tolueno proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,10 g). Este material después se usó en la etapa siguiente sin necesidad de purificar

15 RMN de ^1H (CD_3OD): 4,11-4,07 (2H, m), 4,05-4,01 (2H, m), 3,96-3,86 (2H, m), 3,40-3,25 (2H, m) (ligeramente borroso por los protones residuales de CHD_2OD), 2,29-2,16 (1H, m), 2,14-2,00 (1H, m), 1,55-1,37 (4H, m), 1,06-0,90 (6H, m) (NH_2 intercambiado).

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2)^+ = 383, 385$

20 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 384, 386$

Intermedio 113: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



25 Sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (0,30 g) se calentó con carbonato potásico (anhidro, 0,46 g) en DMF anhidra (5 ml) a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir 4-(bromometil) tetrahydro-

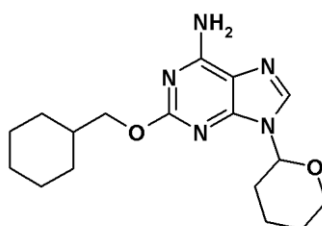
2H-pirano (0,16 g) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C toda la noche. La reacción se inactivó en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica antes de evaporar a presión reducida proporcionando aceite). Este material se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%). Este material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20 – 60% de acetonitrilo: agua). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1279 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,14 (2H, s ancho), 4,39-4,32 (2H, m), 4,12 (3H, m), 4,00-3,92 (2H, m), 3,85-3,79 (2H, m), 2,19-2,07 (1H, m), 1,80-1,62 (representa 2H, m [agua subyacente]), 1,54-1,34 (4H, m), 0,91-0,81 (1H, m), 0,91-0,81 (2H, m), 0,50-0,08 (2H, m), 0,14-0,08 (2H, m).

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 347$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 348$

Intermedio 114: 2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



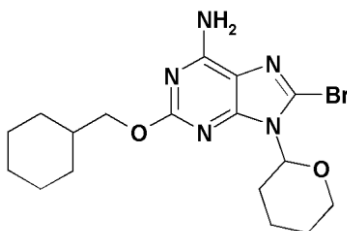
Se diluyó ciclohexilmetanol (4,5784 g) con 1,2-dimetoxietano (+99%) (20 ml) antes de añadir terc-butóxido sódico (3,853 g) de forma gradual agitando en atmósfera de nitrógeno. Se observó una reacción exotérmica al añadir terc-butóxido sódico. Se añadió 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,5428 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 93 °C (interna). Se añadió una cantidad adicional de 1,2-dimetoxietano (+99%) (20 ml) para ayudar a la disolución y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) antes de separar la fase orgánica y se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida y después se azeotropizó con tolueno (50 ml, dos veces) proporcionando un aceite ámbar móvil. Este material se purificó mediante cromatografía en sílice (ISCO) eluyendo con 0 – 100% de acetato de etilo: ciclohexano). Esto proporcionó el compuesto del título después de someter a vacío en forma de una espuma amarillo claro (1,0364 g) (pureza del 94% por CLEM, 6% de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,85 (1H, s), 5,69-5,61 (1H, m), 5,45 (2H, s ancho), 4,20-4,07 (3H, m superpuesto), 3,82-3,72 (1H, m), 2,14-1,59 (12H, m superpuesto), 1,36-1,01 (5H, m superpuesto).

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 331$

5 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 332$

Intermedio 115: 8-Bromo-2-[(ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



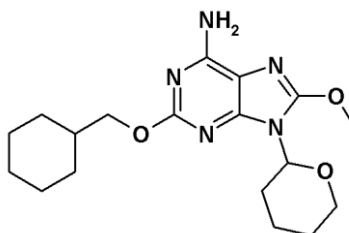
2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,0364 g) se
10 disolvió en cloroformo (20 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir N-bromosuccinimida 112 (0,5852 g) de forma gradual (la temperatura de reacción no superó 1,9 °C durante la adición de N-bromosuccinimida). La mezcla de reacción se agitó a ~2 °C durante 15 minutos antes de calentar a temperatura ambiente a la que se agitó durante 6 horas (en atmósfera de nitrógeno). Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se agitó rápidamente antes de separar la
15 fase orgánica usando una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite marrón oscuro. Este material se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 0 – 50% de acetato de etilo:ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,8200 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,64-5,58 (1H, m), 5,50-5,37 (2H, s ancho), 4,20-4,06 (3H, m
20 superpuesto), 3,75-3,66 (1H, m), 3,09-2,97 (1H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 1,93-1,57 (10H, m superpuesto), 1,35-1,01 (5H, m superpuesto).

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2)^+ = 409, 411$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 410, 412$

Intermedio 116: 2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-
25 amina



8-Bromo-2-[(ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (0,8151 g)

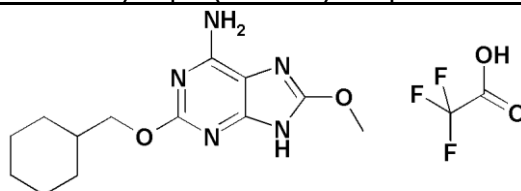
se sometió a reflujo con metóxido sódico al 30% (p/v) en metanol (1,1 ml) se diluyó con metanol anhidro (6,0 ml). La suspensión se sometió a reflujo (70 °C externa) toda la noche. La reacción se fraccionó entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se separaron antes de secar pasando a través de una frita hidrofóbica. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título en bruto como espuma (0,7132 g) que se usó sin purificación.

RMN (CDCl_3) consistente pero mezcla de más de un compuesto.

EM calc. para $(\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 361$ observada con otros iones progenitores (por ejemplo 404)

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$

Intermedio 117: 2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato



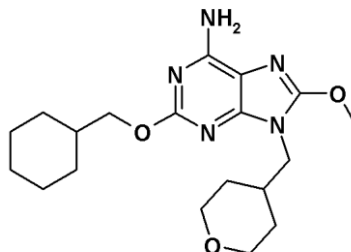
2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (0,7132 g, en bruto) se disolvió en metanol (5 ml). A esta solución se añadió ácido trifluoroacético puro (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo (50 ml). El sólido blanco resultante se filtró, se lavó usando éter dietílico (10 ml) y después se secó con succión. Esto proporcionó el compuesto del título limpio en forma de un sólido blanco (0,2799 g).

RMN de ^1H (CD_3OD): 4,29-4,24 (2H, m), 4,14 (3H, s), 1,89-1,66 (6H, m superpuesto), 1,39-1,03 (5H, m superpuesto) [NH_2 y NH de N-9 están intercambiados].

EM calc. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2)^+ = 277$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 278$

Intermedio 118: 2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



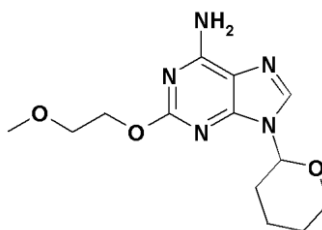
2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,28 g) se calentó con carbonato potásico anhidro (0,3957 g) en DMF anhidra (5 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 60 °C (externa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir 4-(bromometil) tetrahidro-2H-pirano (0,14 g) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó en agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se separaron, se combinaron y después se lavaron con salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó y después se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. La evaporación a presión reducida proporcionó aceite amarillo pálido que solidificó al reposar. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-80%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1677 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,11 (2H, s), 4,11 (3H, s), 4,10-4,06 (2H, m), 3,99-3,91 (2H, m), 3,85-3,79 (2H, m), 3,38-3,29 (2H, m), 2,19-2,06 (1H, m), 1,94-1,63 (representa 5H, agua superpuesta), 1,54-1,00 (10H, m superpuesto).

EM calc. para $(\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 375$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 376$

Intermedio 119: 2-[2-(Metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina
(Procedimiento A)



2-Metoxietanol (3,2 ml) se diluyó con 1,2-dimetoxietano (20 ml). A esto se añadió terc-butóxido sódico (3,9 g) de forma gradual y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno hasta que se volvió homogénea. Después se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,5376 g) a la mezcla de reacción, seguido de 1,2-dimetoxietano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo (110 °C, externa) toda la noche. La

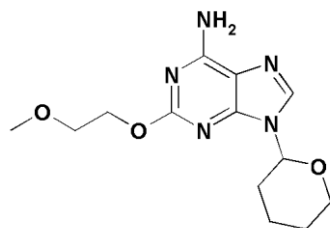
reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, dos veces). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera (100 ml). La fase orgánica después se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y después se evaporó a presión reducida (seguido de azeotropización con tolueno (100 ml, dos veces)). Esto proporcionó un aceite ámbar que a vacío elevado proporcionó una espuma gomosa. Este material se trituró con éter dietílico (enfriando) hasta que esto proporcionó el compuesto del título, un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,86 (1H, s), 5,66-5,59 (1H, m), 5,47 (2H, s ancho), 4,54-4,46 (2H, m), 4,19-4,10 (1H, m), 3,80-3,65 (3H, m superpuesto), 3,43 (3H, s), 2,13-1,93 (3H, m superpuesto), 1,81-1,58 (representa 3H, m superpuesto, [agua superpuesta]).

EM calc. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 293$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 294$

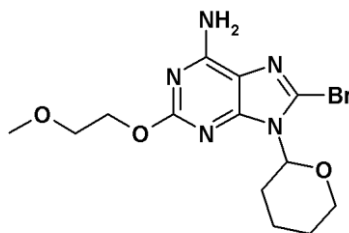
Intermedio 119: 2-{[2-(Metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina
(Procedimiento B)



Se añadió terc-butoxido potásico (46,5 g, 475 mmol) a 2-metoxietanol (200 ml) en 20 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (30 g) y la mezcla resultante se calentó a 80-90 °C durante aproximadamente 3 h. Tras evaporar la mayor parte del disolvente, al residuo se añadieron 100 ml de agua, se agitó durante 1 h a 0 °C, se filtró y se secó. Esto proporcionó producto (30 g, 87%) que era casi idéntico que el del Intermedio 119, procedimiento A.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,84 (1H, s), 5,66-5,59 (1H, m), 4,48 (2H, t), 4,18-4,08 (1H, m), 3,80-3,65 (3H, m superpuesto), 3,43 (3H, s), 2,1-1,85 (3H, m), 1,80-1,55 (3H, m).

Intermedio 120: 8-Bromo-2-{[2-(metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2-{[2-(Metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,61 g) se disolvió

en cloroformo (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución después se añadió N-bromosuccinimida (1,02 g) de forma gradual, manteniendo la temperatura a ~2 °C. La reacción se agitó a 2 °C durante aproximadamente 15 minutos antes de dejar calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas.

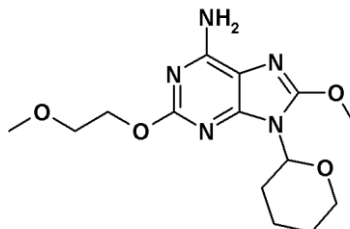
- 5 La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se agitó rápidamente antes de separar la fase orgánica usando una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando una goma marrón oscuro. Este material se purificó mediante cromatografía en sílice (ISCO) eluyendo inicialmente con 0 – 70% de acetato de etilo: ciclohexano manteniendo el isocrático a 70% de acetato de etilo; ciclohexano hasta que eluyó una impureza menor.
- 10 Después se volvió al gradiente de 70% a 95% de acetato de etilo: ciclohexano. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,4489 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,65-5,56 (1H, m) 5,44 (2H, s ancho), 4,52-4,43 (2H, m), 4,20-4,12 (1H, m), 3,79-3,65 (3H, m superpuesto), 3,43 (3H, s), 3,09-2,96 (1H, m), 2,14-2,03 (1H, m), 1,89-1,56 (representa 4H, m superpuesto, [subyacente agua]).

- 15 EM calc. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3)^+ = 371, 373$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 372, 374$

Intermedio 121: 8-(Metoxi)-2-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 20 8-Bromo-2-{[2-(metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,4489 g) se suspendió en metanol seco (11,5 ml) y después se trató con 25% (p/v) de metóxido sódico en metanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (65 °C, externa) a partir de lo cual se obtuvo una solución. Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Esto después se extrajo con
- 25 acetato de etilo (100 ml, dos veces). Las fases orgánicas se separaron, se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó y después se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. Esto después se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,2032 g) después de someter a vacío elevado, toda la noche.

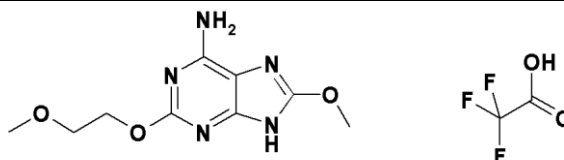
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3): 5,53-5,45 (1H, m), 5,16 (2H, s ancho), 4,50-4,40 (2H, m), 4,16-4,40 (1H, m) superpuesto 4,12 (3H, s), 3,80-3,62 (3H, m superpuesto), 3,43 (3H, s), 2,83-2,69 (1H,

m), 2,05-1,99 (1H, m), 1,82-1,51 (4H, m superpuesto).

EM calc. para $(C_{14}H_{21}N_5O_4)^+ = 323$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 324$

Intermedio 122: 8-(Metoxi)-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato



5

8-(Metoxi)-2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,2032 g) se disolvió en metanol (10 ml) que se trató con ácido trifluoroacético puro (1 ml) y después se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo (25 ml) antes de filtrar proporcionando el compuesto del título (1,1310 g) en forma de un sólido blanco.

10

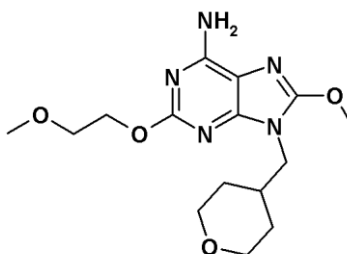
RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 7,50 (2H, s ancho), 4,42-4,34 (2H, m), 4,04 (3H, s) 3,67-3,61 (2H, m), 3,30 (3H, s) (no se observa el protón de N9).

EM calc. para $(C_9H_{13}N_5O_3)^+ = 239$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 240$

15

Intermedio 123: 8-(Metoxi)-2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



8-(Metoxi)-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,30 g) se calentó con carbonato potásico anhidro (0,4698 g) en DMF anhidra (5 ml) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir 4-(bromometil) tetrahidro-2H-pirano (0,1669 g) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción después se agitó toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó en agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas separadas después se lavaron con salmuera (20 ml). La fase orgánica separada se secó pasando a través de una frita hidrofóbica antes de evaporar a presión reducida proporcionando un aceite amarillo pálido que solidificó al reposar. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1454

20

25

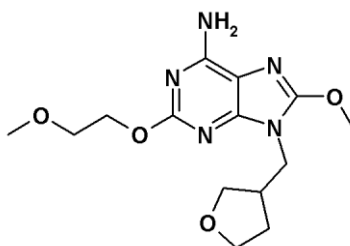
g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,12 (2H, s ancho), 4,47-4,41 (2H, m), 4,12 (3H, s), 4,00-3,91 (2H, m), 3,85-3,73 (4H, m parcialmente superpuesto), 3,43 (3H, s), 3,38-3,28 (2H, m), 2,18-2,06 (1H, m), 1,53-1,33 (4H, m superpuesto).

5 EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4)^+ = 337$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 338$

Intermedio 124: 8-(Metoxi)-2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina



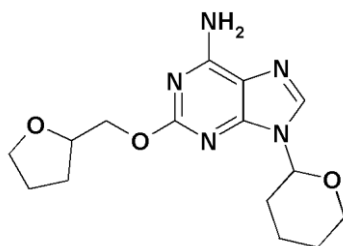
10 8-(Metoxi)-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,30 g) se disolvió en DMF seca (5 ml). A esto se añadió carbonato potásico anhidro (0,47 g) y después se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo (0,168 g). La mezcla de reacción se calentó después a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción después se inactivó en agua
15 (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La fase orgánica se separó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y después se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido vítreo. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de
20 un sólido blanco (0,1233 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,46 (2H, s ancho), 4,48-4,39 (2H, m), 4,12 (3H, s), 4,01-3,87 (3H, m superpuesto), 3,79-3,70 (4H, m superpuesto), 3,65-3,59 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,91-2,78 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m).

EM calc. para $(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4)^+ = 323$

25 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 324$

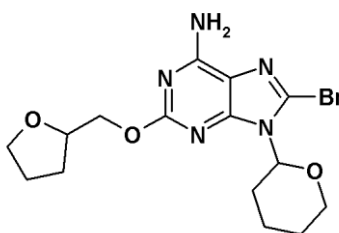
Intermedio 125: 2-[(Tetrahydro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Alcohol de tetrahidrofurfurilo (4,09 g) se diluyó con 1,2-dimetoxietano (20 ml). A esta solución se añadió terc-butoxido sódico (3,84 g) de forma gradual. La mezcla de reacción resultante se agitó hasta que se volvió homogénea (solución naranja) antes de añadir 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,53 g). La mezcla de reacción se calentó después a 110 °C (externa) toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La fase orgánica se separó, se combinó y después se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. Esto se evaporó a presión reducida y el material resultante después se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 0 -100% de acetato de etilo: ciclohexano seguido de metanol. Se detectó un fallo en la bomba ISCO mientras se estaba eluyendo con metanol, esta vía anteriormente llevaba acetato de etilo y se desconoce si el fallo existía mientras se eluía con acetato de etilo: ciclohexano. Las fracciones apropiadas se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (1,7258 g). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,87 (1H, m), 6,69 (2H, m ancho), 5,68-5,54 (1H, m), 4,45-4,36 (1H, m), 4,35-4,21 (2H, m superpuesto), 4,17-4,08 (1H, m), 3,98-3,89 (1H, m), 3,85-3,68 (2H, m superpuesto), 2,15-1,55 (10H, m superpuesto).

Intermedio 126: 8-Bromo-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2-[(Tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,7202 g) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se enfrió a $\sim 1^\circ\text{C}$ antes de añadir N-bromosuccinimida (1,056 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 2°C . La mezcla de reacción después se agitó a $\sim 1^\circ\text{C}$ durante 30 minutos antes de dejar calentar a temperatura ambiente a partir de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción después reposó

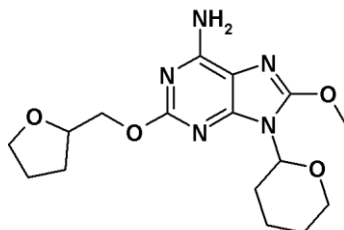
toda la noche a temperatura ambiente antes de fraccionar en agua (50 ml) y la fase orgánica se separó usando una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando una goma marrón que se purificó usando cromatografía en sílice (ISCO) eluyendo con 0 -100% de acetato de etilo: ciclohexano. Esto proporcionó el compuesto del

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,63-5,56 (1H, m), 5,43 (2H, s ancho), 4,45-4,36 (1H, m), 4,34-4,10 (3H, m superpuesto), 4,98-3,89 (1H, m), 3,85-3,77 (1H, m), 3,74-3,66 (1H, m), 3,09-2,97 (1H, m), 2,15-1,56 (representa 9H [agua superpuesta])

EM calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}_3)^+ = 397, 399$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 398, 400$

Intermedio 127: 8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



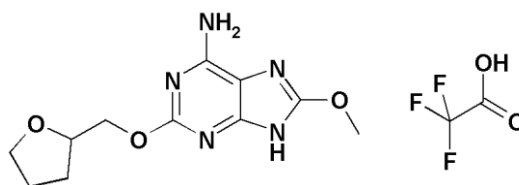
8-Bromo-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,3748 g) se disolvió en metanol (10,2 ml) y se trató con 25% (p/v) de metóxido sódico en metanol (2,2 ml). Esto se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a sequedad y se añadió solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Esto después se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml) y después se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica después de separar la fase acuosa. La fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (1,1614 g) y se usó en la etapa siguiente sin necesitar purificación.

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,52-5,46 (1H, m), 5,15 (2H, s ancho), 4,43-4,36 (1H, m), 4,33-4,26 (1H, m), 4,23-4,17 (1H, m), 4,16-4,09 (1H, m superpuesto 4,13 (3H, s)), 3,97-3,90 (1H, m), 3,84-3,76 (1H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 2,83-2,71 (1H, m), 2,13-1,53 (representa 9H, m superpuesto [agua superpuesta]).

EM calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 350$

Intermedio 128: 8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato



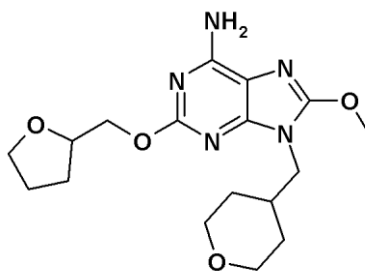
8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,1614 g) se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético puro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas proporcionando una suspensión blanca. La mezcla de reacción después se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido blanco resultante se suspendió usando acetato de etilo (10 ml) y después se aisló por filtración, lavando con acetato de etilo (2 ml). El sólido se secó al aire con succión y después se secó adicionalmente a vacío a 50 °C. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,0602 g).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 7,76 (2H, s ancho), 4,35-4,11 (3H, m superpuesto), 4,05 (3H, s), 3,82-3,73 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 2,05-1,77 (3H, m superpuesto), 1,70-1,59 (1H, m) (NH de N-9 no obvio a partir del espectro – indica una señal extremadamente ancha en 12,7 ppm (pero podría ser un artefacto de FT)).

EM calc. para $(\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 265$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 266$

Intermedio 129: 8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina



8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (0,30 g) se disolvió en DMF seca (5 ml). A esta solución se añadió carbonato potásico anhidro (0,4376 g) y después la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo (0,1690 g) y después la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se inactivó con agua (50 ml), seguido de extracción en acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Después de separar, las fases orgánicas se combinaron y se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica. La evaporación a presión reducida proporcionó aceite móvil que después se

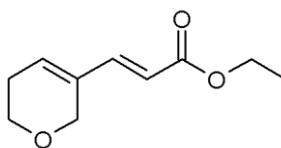
purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1560 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): 5,17 (2H, s ancho), 4,40-4,26 (2H, m cercano), 4,23-4,17 (1H, m), 4,11 (3H, s), 3,99-3,89 (3H, m superpuesto), 3,84-3,76 (3H, m superpuesto), 3,37-3,29 (2H, m), 2,18-1,66 (representa 5H [pico de agua subyacente]), 1,52-1,33 (4H, m superpuesto).

EM calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 364$

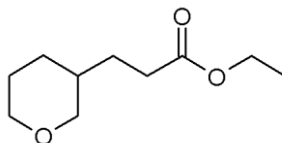
Intermedio 130: (2E)-3-(5,6-Dihidro-2H-piran-3-il)-2-propenoato de etilo



10 A 5,6-dihidro-2H-piran-3-carbaldehído (5,0 g) en diclorometano seco (150 ml) a 0 °C, se añadió carbetoximetileno-trifenilfosforano (15,53 g). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (150 ml) y una solución acuosa saturada de salmuera (150 ml). La fase orgánica se
15 secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0-10% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (5,59 g).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,27 (1H, t), 6,33 (1H, m), 5,67 (1H, d), 4,35 (2H, m), 4,26 (2H, q), 3,84 (2H, t), 2,39 (2H, m), 1,35 (3H, t).

Intermedio 131: 3-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoato de etilo



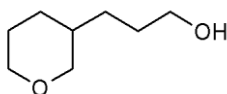
25 Una solución de (2E)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-propenoato de etilo (3 g) y paladio sobre carbono (170 mg, 10%, húmedo) en acetato de etilo (75 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente. La captación de hidrógeno (~825 ml) se completó después de 30 minutos. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío, proporcionando un aceite amarillo pálido (2,90 g).

30 Lo anterior se repitió exactamente del mismo modo con un segundo lote. Por lo tanto se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente una solución de (2E)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-2-propenoato de etilo (2,59 g) y paladio sobre carbono (147mg, 10% húmedo) en

acetato de etilo (65 ml). La captación de hidrógeno (~715 ml) se completó después de 15 minutos. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío, proporcionando un aceite amarillo pálido que se combinó con el del primer lote (5,34 g). Esto se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0-10% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,61 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,13 (2H, q), 3,86 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,31 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,64-1,41 (5H, m), 1,26 (3H, t), 1,15 (1H, m).

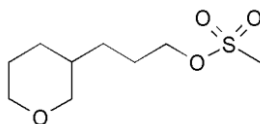
Intermedio 132: 3-(Tetrahydro-2H-piran-3-il)-1-propanol



A una solución en agitación de hidruro de litio y aluminio (24,8 ml, 1,0 M en éter dietílico) en éter dietílico seco (77 ml) a 0 °C se añadió una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propanoato de etilo (4,61 g) en éter dietílico seco (77 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de 15 minutos a 0 °C la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras nueve horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua durante un periodo de una hora, a la vez que se enfrió sobre hielo. Los sólidos resultantes se filtraron de la mezcla y se lavaron con éter dietílico. La fase orgánica se eliminó por decantación a partir de la fase acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando un aceite transparente (3,33 g). El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (40 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,64 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,87 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,05 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,66-1,51 (5H, m), 1,39 (1H, t), 1,31-1,08 (3H, m).

Intermedio 133: Metanosulfonato de 3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propilo

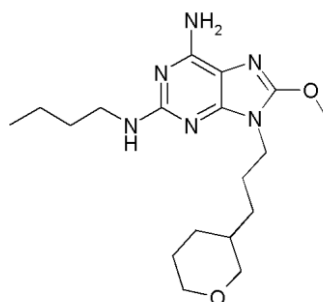


A una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1-propanol (2,64 g) en diclorometano seco (78 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (6,21 ml) seguida de cloruro de mesilo (1,85 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se fundía el hielo y se dejó agitar durante tres horas. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío,

proporcionando un aceite amarillo (4,42 g). El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (80 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de 0–50% de ciclohexano:acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (3,79 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,22 (2H, t), 3,86 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,01 (3H, s), 1,87 (1H, m), 1,82-1,69 (2H, m), 1,65-1,54 (3H, m), 1,36-1,10 (3H, m).

Intermedio 134: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-9H-purin-2,6-diamina



10 A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (300 mg) en N,N-dimetilformamida seca (5,3 ml) se añadió carbonato potásico (474 mg). La reacción se agitó a 60 °C durante noventa minutos. La reacción se enfrió y se añadió metanosulfonato de 3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propilo (209 mg) y la reacción se calentó a 90 °C durante tres horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (43 g) (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-80%) proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo oleoso amarillo (198 mg).

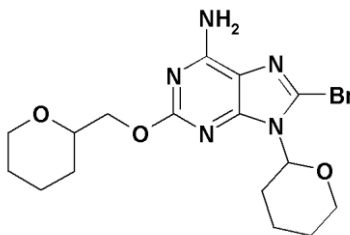
20 EM calc. para $(\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 362$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 363$

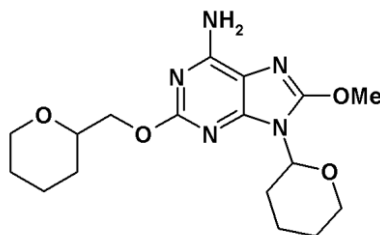
RMN de ^1H (DMSO): δ 6,23 (2H, s), 6,01 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,77-3,67 (4H, m), 3,26-3,15 (3H, m), 2,91 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,71-1,60 (2H, m), 1,54-1,40 (5H, m), 1,36-1,26 (2H, m), 1,16-0,96 (3H, m), 0,88 (3H, m).

25 Intermedio 135: 9-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina

Intermedio 136: 8-Bromo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxil]-9H-purin-6-amina



Intermedio 137: 8-(Metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina

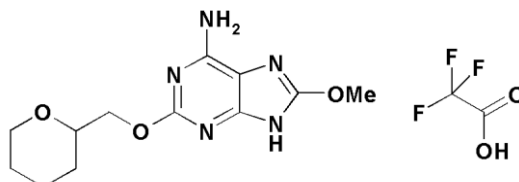


A una solución de 8-bromo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina (2,76 g) en metanol seco (22,6 ml) a temperatura ambiente, se añadió metóxido sódico (4,6 ml, 25% en peso en metanol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja. Esto se tomó en solución de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido espumoso naranja (2,06 g).

EM calculado para $(C_{17}H_{25}N_5O_4)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 364$

Intermedio 138: 8-(Metoxi)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato

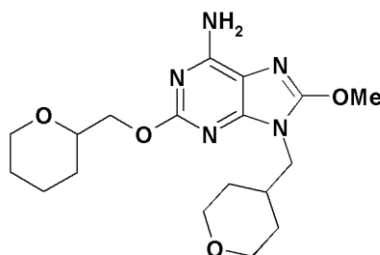


A una solución de 8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina (2,06 g) en metanol seco (20,6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,06 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se trituroó en éter dietílico. Esto produjo un sólido blanquecino tras la filtración (1,59 g).

EM calculado para $(C_{12}H_{17}N_5O_3)^+ = 279$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 280$

Intermedio 139: 8-(Metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina

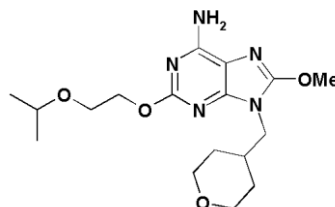


A una solución de 8-(metoxi)-2-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (1,59 g) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml) se añadió carbonato potásico (2,24 g). La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió y se añadió metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo (866 mg). La reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-50%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (704 mg).

EM calculado para $(C_{18}H_{27}N_5O_4)^+ = 377$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 378$

Intermedio 140: 2-({2-[(1-Metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina

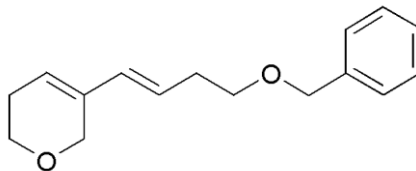


A una solución de 2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina sal trifluoroacetato (400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (6,4 ml) se añadió carbonato potásico (579 mg). La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió y se añadió metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo (224 mg). La reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo (432 mg). El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-50%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (166 mg).

EM calculado para $(C_{17}H_{27}N_5O_4)^+ = 365$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 366$

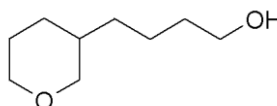
Intermedio 141: 5-{4-[(Fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}-3,6-dihidro-2H-pirano



5 A una suspensión de bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio (9,90 g) en tetrahidrofurano seco (30,5 ml) a -15 °C se añadió butil-litio (8,06 ml, 2,5 M en hexanos) gota a gota proporcionando una solución naranja oscuro. La temperatura de reacción se aumentó a 0 °C y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se añadió una solución de 5,6-dihidro-2H-piran-3-carbaldehído (2,26 g) en tetrahidrofurano seco (3 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de 0-25% de acetato de etilo/ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,04 g).

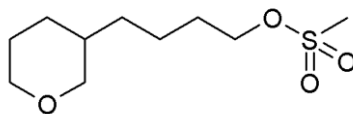
15 RMN de 1H ($CDCl_3$): mezcla de cis y trans δ 7,40-7,27 (5H, m), 6,02 (0,60H, d), 5,76 (1,36H, m), 5,49-5,37 (1H, m), 4,53 (2H, m), 4,29 (1,23H), 4,22 (0,74H, m), 3,77 (2H, t), 3,51 (2H, m), 2,52 (0,78H, m), 2,40 (1,29H, m), 2,24 (2H, m).

Intermedio 142: 4-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)-1-butanol



20 Una solución de 5-{4-[(fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}-3,6-dihidro-2H-pirano (2,03 g) y 10% de paladio sobre carbono (88 mg) en acetato de etilo (83 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente. La captación de hidrógeno (~500 ml) se completó después de 15 horas. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando un aceite incoloro. El análisis mediante RMN de 1H mostró que el grupo bencilo
25 estaba presente en la mayoría del compuesto. La hidrogenación continuó en las mismas condiciones durante otras 24 horas con captación adicional de hidrógeno de ~300 ml. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,21 g).

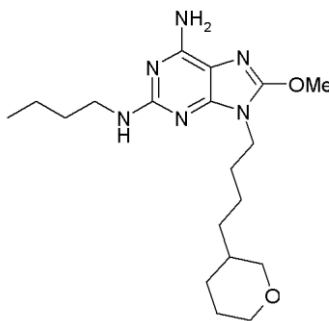
30 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 3,86 (2H, m), 3,63 (2H, t), 3,34 (1H, m), 3,04 (1H, t), 1,86 (1H, m), 1,75 (1H, s), 1,66-1,47 (5H, m), 1,45-1,27 (2H, m), 1,26-1,06 (3H, m).

Intermedio 143: Metanosulfonato de 4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butilo

Una solución de 4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1-butanol (1,20 g) en diclorometano seco (30,3 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió trietilamina (2,43 ml) y cloruro de metanosufonilo (0,77 ml) proporcionando una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo (1,80 g). El producto se purificó mediante cromatografía en sílice usando una elución en gradiente de 0-40% de acetato de etilo/ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,58 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,23 (2H, t), 3,86 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,01 (3H, s), 1,86 (1H, m), 1,79-1,67 (2H, m), 1,64-1,52 (3H, m), 1,47-1,34 (2H, m), 1,28-1,05 (3H, m).

Intermedio 144: N^2 -butil-8-(metoxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-2,6-diamina

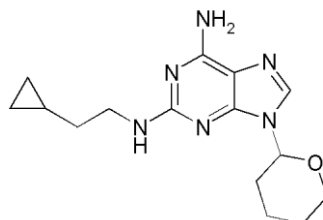


A una solución de N^2 -butil-8-(metoxi)-9H-purin-2,6-diamina (250 mg) en N,N-dimetilformamida seca (4,46 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (395 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 90 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanosulfonato de 4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butilo (186 mg) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja (366 mg). El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (30-70%) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma naranja (172 mg).

EM calculado para $(C_{19}H_{32}N_6O_2)^+ = 376$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 377$

Intermedio 145: N^2 -(2-Ciclopropiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina

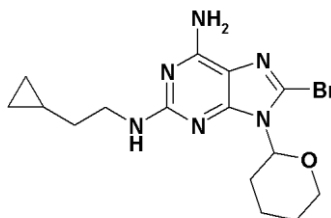


- 5 A una suspensión de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (3,49 g) en etilenglicol (17 ml) a temperatura ambiente se añadió ciclopropiletilamina (4,69 g). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con condensador de reflujo toda la noche, produciendo una solución amarilla/marrón. La reacción se dejó enfriar, se tomó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se
10 filtró y se concentró a vacío proporcionando una goma marrón oscuro (4,17 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{22}N_6O)^+ = 302$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 303$

Intermedio 146: 8-Bromo- N^2 -(2-ciclopropiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



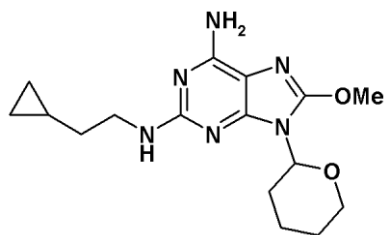
- 15 A una solución de N^2 -(2-ciclopropiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (4,17 g) en cloroformo (46,0 ml) a 0 °C, se añadió N-bromosuccinimida (2,58 g) proporcionando una suspensión verde oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (1x100 ml).
20 La fase orgánica se separó, se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando una goma verde (5,50 g, 80% de pureza).

EM calculado para $(C_{15}H_{21}BrN_6O)^+ = 380, 382$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 381, 383$

Intermedio 147: N^2 -(2-Ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina

- 25 diamina

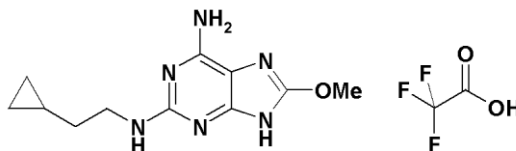


A una solución de 8-bromo-*N*²-(2-ciclopropiletil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (5,50 g) en metanol (48,1 ml) a temperatura ambiente se añadió metóxido sódico (9,9 ml, 25% en peso en metanol) proporcionando una solución marrón. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar antes de añadir solución de cloruro de amonio (100 ml) y extraer con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón (3,79 g). El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma marrón (3,3 g, 79% de pureza).

EM calculado para (C₁₆H₂₄N₆O₂)⁺ = 332

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 333

Intermedio 148: trifluoroacetato de *N*²-(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9H-purin-2,6-diamina

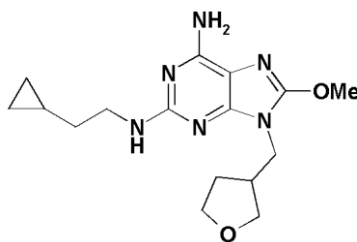


A una solución de *N*²-(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (3,30 g) en metanol (33,0 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3,30 ml) proporcionando una solución naranja. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo que después se trituró en éter dietílico (100 ml) y se filtró a vacío proporcionando un sólido blanquecino (2,4 g).

EM calculado para (C₁₁H₁₆N₆O)⁺ = 248

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 249

Intermedio 149: *N*²-(2-Ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-2,6-diamina

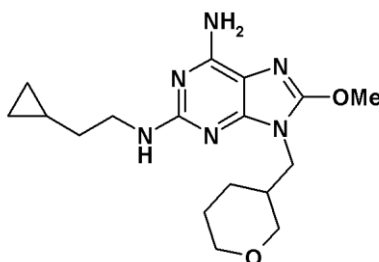


A una solución de trifluoroacetato de *N*²-(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9H-purin-2,6-diamina (400 mg) en *N,N*-dimetilformamida (6,90 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (610 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo (219 mg), se continuó la agitación a 50 °C durante 20 h. La temperatura de reacción se aumentó a 90 °C y se continuó agitando. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (209 mg, 84% de pureza).

EM calculado para $(C_{16}H_{24}N_6O_2)^+ = 332$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 333$

Intermedio 150: *N*²-(2-Ciclopropiletil)-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



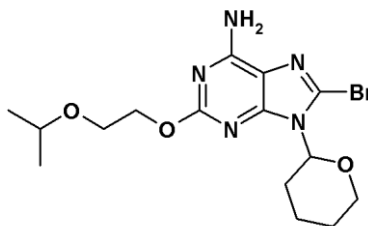
A una solución de trifluoroacetato de *N*²-(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9H-purin-2,6-diamina (400 mg) en *N,N*-dimetilformamida (6,90 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (610 mg) y la reacción se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-3-ilmetilo (236 mg) se añadió. Se continuó la agitación a 50 °C durante 20 horas. La temperatura de reacción se aumentó a 90 °C y se continuó agitando. La reacción se enfrió y se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. El

producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-50%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (198 mg, 88% de pureza).

5 EM calculado para $(C_{17}H_{26}N_6O_2)^+ = 346$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 347$

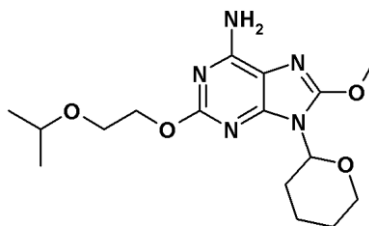
Intermedio 151: 8-Bromo-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



10 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (5 g, 20 mmol) se añadió a una solución en agitación de terc-butoxido potásico en 2-[(1-metiletil)oxi]etanol (50 ml). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante 4 h. El alcohol se eliminó a presión reducida. El residuo se añadió a acetato de etilo y se lavó con agua tres veces, se secó, se filtró y se concentró proporcionando el producto en bruto. Esto producto se semipurificó mediante cromatografía en
15 gel de sílice eluyendo con 1:1 acetato de etilo:éter de petróleo proporcionando material (3,3 g). Esto y material preparado de forma similar se usó en la etapa siguiente. A este material (6,8 g, 21,2 mmol) en DCM se añadió NBS (4,15 g, 23,3mmol). Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso. El producto en bruto se purificó a
20 través de sílice gel eluyendo con 1:2 acetato de etilo:éter de petróleo proporcionando el compuesto del título (5,6 g).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 6,15-5,95 (2H, s ancho), 5,52 (1H, m), 4,38 (2H, m), 4,15-4,0 (1H, m), 3,73 (2H, t), 3,7-3,55 (2H, m), 3,05-2,85 (1H, m), 2,1-1,95 (1H, m), 1,85-1,45 (4H, m superpuesto), 1,12 (6H, d).

Intermedio 152: 2-({2-[(1-Metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

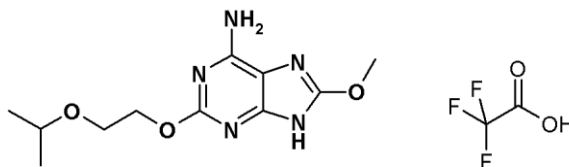


A metanol (120 ml) se añadió sodio (0,966 g). Cuando el metal se disolvió, se añadió 8-

bromo-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (5,69 g, 21,2 mmol), se calentó a reflujo y la solución se agitó durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó. Se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua, se secó y se concentró proporcionando el producto en bruto que se purificó a través de sílice gel eluyendo con 2:1 acetato de etilo : éter de petróleo proporcionando el compuesto del título (4,8 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,47 (1H, m), 5,33 (2H, s ancho), 4,41 (2H, m), 4,2-4,0 (4H, s ancho), 3,76 (2H, m), 3,7-3,55 (2H, m), 2,85-2,65 (1H, m), 2,1-1,9 (1H, m), 1,85-1,45 (4H, m superpuesto), 1,17 (6H, d).

Intermedio 153: trifluoroacetato de 2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9H-purin-6-amina

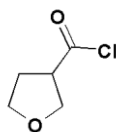


A 2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (4,5 g, 14 mmol) en metanol (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8 ml), se agitó durante 10 minutos y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró proporcionando el producto en bruto que se purificó mediante hplc preparativa (instrumento Gilson GX-281 con columna YMC C18 de 5,0 μm (250 x 20 mm) eluyendo con agua que contenía TFA (0,1%) : acetonitrilo al 30-60%. Esto proporcionó el compuesto del título 2,1 g.

RMN de ^1H (CD_3OD): 4,55 (2H, m), 4,13 (3H, s), 3,78 (2H, t), 3,67 (1H, m), 1,14 (6H, d).

No se observó protones intercambiables.

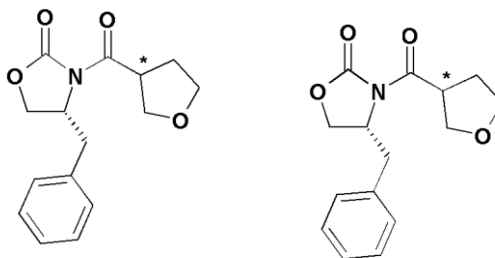
Intermedio 154: Cloruro de tetrahidro-3-furancarboxilo



A ácido tetrahidro-3-furancarboxílico (24,3 g) en diclorometano anhidro (299 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (27,5 ml) gota a gota durante 10 minutos seguido de unas pocas gotas de DMF. La reacción se dejó agitar toda la noche. La reacción se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja (28 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,11 (1H, dd), 4,01 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,57 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,23 (1H, m).

Intermedio 155 (diastereoisómero 1) y Intermedio 156 (diastereoisómero 2): (4R)-4-(Fenilmetil)-3-[(3S)-tetrahidro-3-furanilcarbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona y (4R)-4-(fenilmetil)-3-

[(3S)-tetrahidro-3-furanilcarbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4R)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (31 g) en tetrahidrofurano anhidro (583 ml) a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (115 ml) gota a gota durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 25 minutos y después se añadió una solución de cloruro de tetrahidro-3-furancarboxilo (28,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Tras la adición, la reacción se calentó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y después se concentró a vacío. El residuo se tomó en diclorometano (400 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50ml). La fase orgánica se secó a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (1,5 kg) (ISCO) usando una elución en gradiente de 2% de acetato de etilo:diclorometano. Esto proporcionó 15 g del producto que se movía más rápido (Diastereoisómero 1 semipuro) y 15 g del producto que se movía más lento (Diastereoisómero 2 semipuro). También se recogió aproximadamente 20 g de fracciones mixtas. El diastereoisómero 1 semipuro se cristalizó a partir de ciclohexano/5% de acetato de etilo. Los cristales se recogieron mediante filtración con succión y se secaron en una rotovapor a 50 °C durante 15 minutos. La RMN de ¹H indicó la presencia del otro diastereoisómero. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (~800 g, tolueno/5% de éter dietílico) proporcionando el diastereoisómero 1 en forma de un sólido blanco (6,85 g, 98,4:1,56 mediante HPLC quiral). El diastereoisómero 2 semipuro se recrystalizó a partir de ciclohexano/5% de acetato de etilo. Los cristales se recogieron mediante filtración con succión y se secaron en una rotovapor a 50 °C durante 15 minutos. La RMN de ¹H indicó la presencia del otro diastereoisómero. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (~800 g, tolueno/5% de éter dietílico) proporcionando un sólido blanco (96:4 mediante HPLC quiral). Este se recrystalizó a partir de ciclohexano/15% de acetato de etilo proporcionando el diastereoisómero 2 en forma de cristales blancos (6,2 g, 96,4:3,6 mediante HPLC quiral).

Las fracciones mixtas (~20 g) se purificaron mediante cromatografía en sílice ISCO (1,5 kg) (ISCO) usando una elución en gradiente de 5% de TBME/tolueno proporcionando

diastereoisómero 1 semipuro, en forma de un aceite transparente que cristalizó (7,3 g, 95,2:4,80 mediante HPLC quiral) y diastereoisómero 2 semipuro en forma de un aceite transparente que cristalizó (6,7 g, 96,1:3,80 mediante HPLC quiral). Los dos lotes sólidos de diastereoisómero 1 se combinaron y se recrystalizaron a partir de ciclohexano:acetato de etilo, 5:1. Los cristales se filtraron. Este procedimiento de recrystalización se repitió 3 veces proporcionando diastereoisómero 1 (10,7 g, 98,5:1,5 mediante HPLC quiral).

Los dos lotes sólidos de diastereoisómero 1 se combinaron y se recrystalizaron a partir de ciclohexano:acetato de etilo, 5:1. Los cristales se filtraron. Este procedimiento de recrystalización se repitió 3 veces proporcionando diastereoisómero 2 (9,6 g, 99,5:0,5 mediante HPLC quiral).

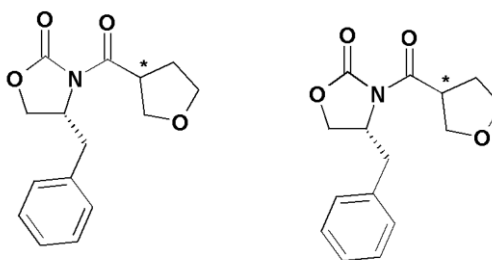
Intermedio 155 (diastereoisómero 1)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,43-7,31 (3H, m), 7,29-7,23 (2H, m), 4,75 (1H, m), 4,33-4,25 (2H, m), 4,23-4,12 (2H, m), 4,07-4,00 (2H, m), 3,90 (1H, m), 3,33 (1H, dd), 2,86 (1H, dd), 2,39 (1H, m), 2,19 (1H, m).

Intermedio 156 (diastereoisómero 2)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,43-7,31 (3H, m), 7,29-7,23 (2H, m), 4,74 (1H, m), 4,32-4,19 (3H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 4,00 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,36 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 2,31 (2H, m).

Intermedio 155 y Intermedio 156, procedimiento alternativo: (4R)-4-(Fenilmetil)-3-[(3S)-tetrahydro-3-furanilcarbonyl]-1,3-oxazolidin-2-ona y (4R)-4-(fenilmetil)-3-[(3R)-tetrahydro-3-furanilcarbonyl]-1,3-oxazolidin-2-ona

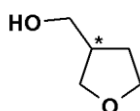


A ácido tetrahydro-3-furoico (13 g) en tolueno seco (90 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió (4R)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (10 g) en una vez seguido de trietilamina seca (31,5 ml) en una vez. La reacción se calentó a 80 °C y a la solución transparente se añadió cloruro de pivaloilo (13,9 ml) gota a gota durante cinco minutos después de lo cual la reacción se volvió turbia y viscosa. La reacción se calentó a 115 °C toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Esta mezcla se lavó con HCl 2 M (50 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se

filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite viscoso marrón. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (~750 g) usando una elución en gradiente de tolueno/10% de éter dietílico proporcionando 4,6 g del producto que se movía más rápido (Diastereoisómero 1, 99,5:0,5 mediante HPLC quiral) y 4,3 g del producto que se movía más lento (Diastereoisómero 2, 91,8:8,2 mediante HPLC quiral).

RMN de ^1H (CDCl_3): Como para el primer procedimiento.

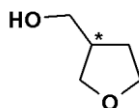
Intermedio 157: Tetrahidro-3-furanilmetanol (Isómero 1)



A una solución de (4R)-4-(fenilmetil)-3-[tetrahidro-3-furanilcarbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereoisómero 1 (4,6 g) en éter dietílico (320 ml, calidad AR) y agua (0,33 ml), a 0 °C, se añadió borohidruro de litio (9,2 ml, solución 2 M en tetrahydrofurano) gota a gota durante 5 minutos, manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. La reacción se dejó agitar durante 30 minutos a esta temperatura y después se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se formó un precipitado blanco durante la reacción. Después se añadió hidróxido sódico 2 M (8,4 ml) gota a gota. La reacción se volvió transparente y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo, 0-70%, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,3 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,90-3,81 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,67-3,55 (3H, m), 2,47 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,64 (1H, m). No se observó protones intercambiables.

Intermedio 157, procedimiento alternativo: Tetrahidro-3-furanilmetanol (Isómero 1)

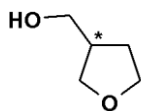


Ácido 2-[[tetrahidro-3-furanilmetil]oxi]carbonil]benzoico (isómero 2, 3,65 g) se disolvió en THF (25 ml) y se añadió hidróxido sódico 4 N (10,94 ml). La mezcla se sometió a reflujo con agitación vigorosa durante 2 h, después se dejó enfriar. Después de 16 h se añadieron unos pocos ml de salmuera y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a una presión de >10 mbar, con un baño maría a 40 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite lechoso, con un rendimiento de 1,3 g.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,91-3,81 (2H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 3,68-3,55 (3H, m), 2,53-

2,42 (1H, m), 2,09-1,99 (1H, m), 1,68-1,60 (1H, m). No se observó protones intercambiables.

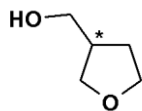
Intermedio 158: Tetrahidro-3-furanilmetanol (Isómero 2)



A una solución de (4R)-4-(fenilmetil)-3-[tetrahidro-3-furanilcarbonyl]-1,3-oxazolidin-2-ona, Diastereoisómero 2 (4,3 g) en éter dietílico (310 ml, calidad AR) y agua (0,31 ml), a 0 °C, se añadió borohidruro de litio (8,6 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) gota a gota durante 5 minutos, manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. La reacción se dejó agitar durante 30 minutos a esta temperatura y después se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se añadió hidróxido sódico 2 M (7,6 ml) durante 5 minutos y la reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo, 0-100%, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,4 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,90-3,81 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,67-3,55 (3H, m), 2,47 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,64 (1H, m). No se observan protones intercambiables.

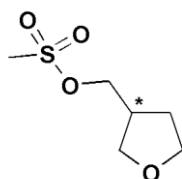
Intermedio 158, procedimiento alternativo: Tetrahidro-3-furanilmetanol (Isómero 2)



Ácido 2-[[tetrahidro-3-furanilmetil)oxi]carbonyl]benzoico (isómero 1, 4,89 g) se disolvió en THF (30 ml) y se añadió hidróxido sódico 4 N (14,7 ml). La mezcla se sometió a reflujo con agitación vigorosa durante 2 h, después se dejó enfriar. Después de 16 h se añadieron unos pocos ml de salmuera y la mezcla se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos combinados se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a una presión de >10, en un baño maría a 40 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite rosado, con un rendimiento de 1,77 g.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,89-3,82 (2H, m), 3,77-3,71 (1H, m), 3,67-3,56 (3H, m), 2,52-2,42 (1H, m), 2,07-1,99 (1H, m), 1,68-1,61 (1H, m). No se observó protones intercambiables.

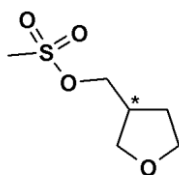
Intermedio 159: Metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo (Isómero 1)



A tetrahidro-3-furanilmetanol, Isómero 1 (1,3 g) en diclorometano seco (40 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (4,09 ml) seguida de cloruro de metanosufonilo (1,29 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución naranja se diluyó con diclorometano (80 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,2 g).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 4,13 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,58 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,57 (1H, m).

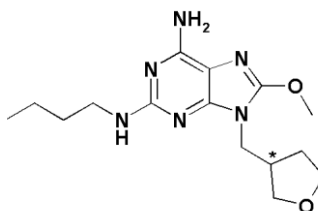
Intermedio 160: Metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo (Isómero 2)



A (3S)-tetrahidro-3-furanilmetanol, Isómero 2 (1,4 g) en diclorometano seco (40 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (3,83 ml) seguida de cloruro de metanosufonilo (1,39 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución naranja se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (2,6 g).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 4,13 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,58 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,57 (1H, m).

Intermedio 161: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-9H-purin-2,6-diamina (Isómero 1)



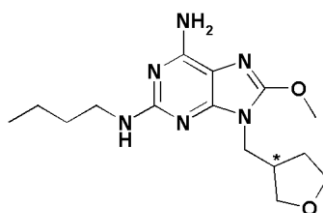
A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (3,89 g) en N,N-dimetilformamida seca (46 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (6,14 g) en una vez. La reacción se calentó a 60 °C, en atmósfera de nitrógeno, durante 1,5 horas. Se añadió una solución de metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo, Isómero 1 (2,2 g) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) mediante una pipeta Pasteur y la reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-50%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (2,79 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

Intermedio 162: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-9H-purin-2,6-diamina (Isómero 2)

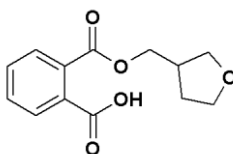


A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (4,60 g) en N,N-dimetilformamida seca (55 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (7,25 g) en una vez. La reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. Se añadió una solución de metanosulfonato de tetrahidro-3-furanilmetilo, Isómero 2 (2,6 g) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) se añadió mediante una pipeta Pasteur y la reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (3 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

Intermedio 163: Ácido 2-[(tetrahidro-3-furanilmetil)oxi]carbonil]benzoico

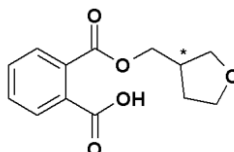


Una mezcla de anhídrido ftálico (7,41 g) y tetrahidro-3-furanmetanol se calentó agitando a 130 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h, el líquido transparente se dejó enfriar, se trató con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporó a un aceite transparente que cristalizó al triturar con nafta. El sólido se filtró, se lavó y se secó, con un rendimiento de 11,93 g.

EM calculado para $(C_{13}H_{14}O_5)^+ = 250$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 251$

Intermedio 164 e Intermedio 165: Ácido 2-[[tetrahidro-3-furanilmetil]oxi]carbonil]benzoico, (Isómeros 1 y 2)



5

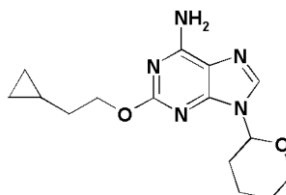
Se separó ácido 2-[[tetrahidro-3-furanilmetil]oxi]carbonil]benzoico (11,93 g) en porciones de 250 mg mediante HPLC quiral usando una columna de 5 cm x 20 cm Chiralpak AD, eluyendo con heptano:etanol que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético (80:20). Las fracciones mezcladas se evaporaron y se separaron de nuevo tal como que se describe anteriormente. Las fracciones que contenían el material que eluía antes puro se combinaron y se evaporaron proporcionando un sólido blanco, con un rendimiento de 4,89 g, Isómero 1, Intermedio 164.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,99 (1H, s ancho), 7,93-7,86 (1H, m), 7,74-7,65 (1H, m), 7,65-7,53 (2H, m superpuesto), 4,44-4,34 (1H, m), 4,29-4,18 (1H, m), 4,00-3,88 (2H, m), 3,85-3,67 (2H, m superpuesto), 2,81-2,66 (1H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 1,80-1,68 (1H, m).

Las fracciones que contenían el material que eluía más despacio se trataron de forma similar proporcionando un sólido blanco, con un rendimiento de 3,65 g, Isómero 2, Intermedio 165.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 7,92-7,84 (1H, m), 7,74-7,66 (1H, m), 7,63-7,52 (2H, m superpuesto), 7,38 (1H, s ancho), 4,43-4,33 (1H, m), 4,27-4,17 (1H, m), 3,98-3,87 (2H, m), 3,83-3,65 (2H, m), 2,79-2,65 (1H, m), 2,16-2,03 (1H, m), 1,78-1,65 (1H, m).

Intermedio 166: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



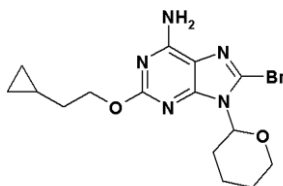
A una solución en agitación de terc-butoxido sódico (13,45 g) en DME (80 ml) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución de 2-ciclopropiletanol (12,1 g) en DME (40 ml) durante 5 minutos. Después de 30 minutos se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (11,84 g) y la mezcla en agitación se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar la mezcla se trató con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de

una frita hidrofóbica y se evaporaron a un aceite marrón. Esto se volvió a evaporar dos veces a partir de tolueno después se purificó en una columna de sílice usando una ISCO Companion, eluyendo con metanol:acetato de etilo (0-12%) proporcionando el compuesto del título. Rendimiento de 6,53 g.

5 EM calculado para $(C_{15}H_{21}N_5O_2)^+ = 303$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 304$

Intermedio 167: 8-Bromo-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

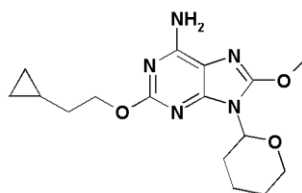


10 A una solución en agitación enfriada con hielo de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6,53 g) en cloroformo (75 ml), se añadió N-bromosuccinimida (4,02 g). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 16 h se trató con agua y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron con metabisulfito sódico diluido y después con salmuera diluida, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma naranja, con un rendimiento de 7,96 g.

15 EM calculado para $(C_{15}H_{20}BrN_5O_2)^+ = 381, 383$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 382, 384$

Intermedio 168: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



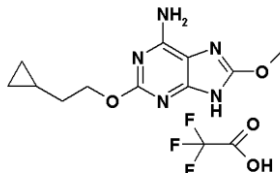
Una suspensión en agitación de 8-bromo-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,96 g) en metanol (80 ml) se trató con 25% en peso de metóxido sódico en metanol (14,29 ml) y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. Después de dejar enfriar durante 16 h el disolvente se evaporó y el residuo se trató con cloruro de amonio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, con un rendimiento de

6,49 g.

EM calculado para $(C_{16}H_{23}N_5O_3)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 334$

Intermedio 169: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-1H-purin-6-amina sal trifluoroacetato



5

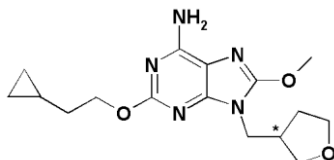
2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6,49 g) se trató con metanol (65 ml) y la suspensión resultante se agitó y se enfrió sobre hielo a la vez que se añadió TFA (6,5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 72 h los disolventes se evaporaron y el sólido naranja restante se trituro con acetato de etilo frío (50 ml), se filtró, se lavó y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título, con un rendimiento de 4,78 g.

EM calculado para $(C_{11}H_{15}N_5O_2)^+ = 249$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 250$

Se obtuvo una segunda cosecha mediante evaporación del filtrado y trituración del residuo con éter, con un rendimiento de 0,99 g. Ligeramente menos pura que la primera cosecha.

Intermedio 170: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 1)

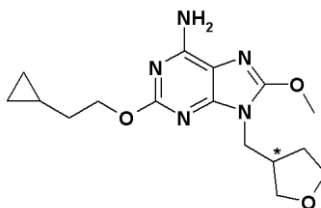


Una mezcla en agitación de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-1H-purin-6-amina (2,89 g), carbonato potásico (4,41 g) y DMF seca (32 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Después se añadió metanosulfonato de tetrahydro-3-furanilmetilo (1,869 g, isómero 1) y se continuó agitando a 70 °C durante 1 h, después a 90 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron pasando a través de una fritada hidrofóbica y se evaporaron a un aceite marrón. Esto se purificó en una columna C18 de 360 g usando agua (+0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (+0,05% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, con un rendimiento de 814 mg.

EM calculado para $(C_{16}H_{23}N_5O_3)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 334$

Intermedio 171: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-9H-purin-6-amina (Isómero 2)



5

A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-1H-purin-6-amina (2,89 g) en N,N-dimetilformamida seca (32 ml) en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añadió carbonato potásico (4,41 g) en una vez. La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 90 minutos. Después se añadió una solución de tetrahydro-3-furanilmetil metanosulfonato, Isómero 2 (1,869 g) en DMF seca (3 ml) de forma gradual mediante una pipeta. La reacción se calentó a 70 °C y se dejó agitar toda la noche. Según la CLEM todavía quedaba un 22% de material inicial, por lo tanto se aumentó la temperatura a 90 °C y se agitó durante otras 3 horas a esta temperatura. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso naranja (1,45 g).

10

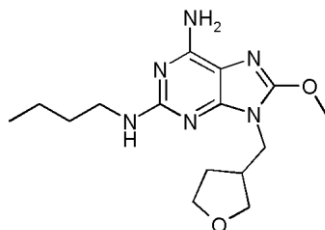
15

EM calculado para $(C_{16}H_{23}N_5O_3)^+ = 333$

20

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 334$

Intermedio 172: N²-Butil-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



25

Sal del ácido trifluoroacético de N²-butil-8-(metoxi)-3H-purin-2,6-diamina (0,25 g) y carbonato potásico anhidro (0,395 g) en DMF anhidra (3 ml) se calentó durante 1 hora a 60 °C (externa) en atmósfera de nitrógeno, antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción después se añadió 3-(bromometil)tetrahydrofurano (0,236 g) y la mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C (externa) durante 18,5 horas. La mezcla

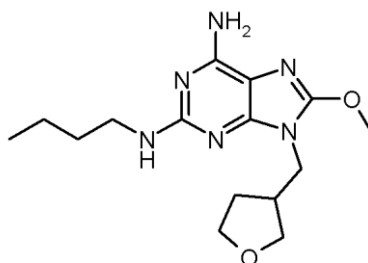
de reacción después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (15 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite. Este aceite se trituró con ciclohexano y un poco de éter dietílico proporcionando un sólido. El ciclohexano y el éter dietílico se evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido blanco. El sólido (0,2606 g) se disolvió en etanol caliente (2 ml). A esta solución después se añadió agua (8 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo (93 °C, externa) proporcionando una solución. La solución después se dejó enfriar lentamente (sin quitar el matraz del bloque de reacción y apagando el bloque calefactor). Esto proporcionó una goma sólida al enfriar que cuando se sometió a ultrasonidos un sólido blanco. Este sólido se aisló mediante filtración con succión y después se secó a vacío a 50 °C, toda la noche. Esto proporcionó el compuesto del título (0,1043 g) en forma de un sólido blanco.

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 4,94 (2H, s ancho), 4,64-4,55 (1H, m), 4,1 (3H, s), 3,98-3,82 (3H, m), 3,81-3,72 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,37 (2H, q), 2,89-2,76 (1H, m), 2,02-1,91 (1H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,48-1,36 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Intermedio 172, procedimiento alternativo: N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-2,6-diamina



Sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-(metoxi)-3H-purin-2,6-diamina (0,25 g) y carbonato potásico anhidro (0,395 g) en DMF anhidra (3 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C (externa) durante 1 hora. Después de dejar la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanosulfonato de tetrahydro-2-furanilmetilo (0,257 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C (externa) durante 18,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción [N2420-15-D3] se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (15 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando una goma oleosa. Este material después se trituró con ciclohexano y éter dietílico arañando hasta que se obtuvo un sólido amarillo claro. El ciclohexano y el éter dietílico

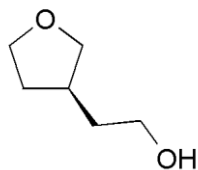
se eliminó mediante evaporación a presión reducida proporcionando un sólido amarillo claro (0,2123 g). Esto se disolvió en etanol caliente (2 ml). A esta solución se añadió agua (8 ml) proporcionando una suspensión oleosa que se calentó después a reflujo (90 °C, externa) proporcionando una solución. La solución después se dejó enfriar lentamente (sin quitar el
 5 matraz del bloque de reacción y apagando el bloque calefactor). Al enfriar a temperatura ambiente, la goma resultante se sometió a ultrasonidos y se raspó proporcionando un sólido. Este sólido se eliminó por filtración con succión y la torta de filtrado resultante se lavó con agua (2 ml). El sólido blanco resultante después se secó al aire con succión antes de secar adicionalmente a vacío a 50 °C a peso constante proporcionando el compuesto del título en
 10 forma de un sólido ligeramente blanquecino (0,109 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 4,93 (2H, s ancho), 4,64-4,53 (1H, m), 4,1 (3H, s), 3,98-3,82 (3H, m), 3,81-3,71 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,37 (2H, q), 2,89-2,76 (1H, m), 2,03-1,91 (1H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,48-1,36 (2H, m), 0,95 (3H, t).

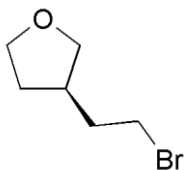
Intermedio 173: 2-[(3S)-Tetrahidro-3-furanil]etanol



Se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano, 1 M en THF (50 ml, 50,0 mmol) gota a gota durante una hora a una solución en agitación de ácido (3R)-tetrahidro-3-furanilacético (2,4
 20 g, 18,44 mmol) (J. Med Chem., 1993, 36, 2300) en THF seco (35 ml), se enfrió a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió metanol (15 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante
 25 cromatografía en sílice (100 g) usando un gradiente de diclorometano:acetato de etilo (gradiente de 0-100% durante 40 minutos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,4 g).

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,38 -1,52 (m, 3 H) 1,91 -2,01 (m, 1 H) 2,11 -
 30 2,24 (m, 1 H) 3,17 -3,23 (m, 1 H) 3,35 -3,46 (m, 2 H) 3,56 -3,63 (m, 1 H) 3,66 -3,72 (m, 2 H exceso) 3,75 -3,80 (m, 2 H exceso) No se observa OH.

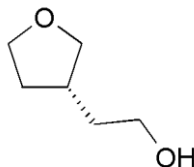
Intermedio 174: (3R)-3-(2-Bromoetil)tetrahidrofurano



Una solución de trifenilfosfina (6,32 g, 24,11 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos a una solución en agitación de 2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etanol (1,4 g, 12,05 mmol) y tetrabromuro de carbono (7,99 g, 24,11 mmol) en diclorometano seco (20 ml) a -2 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el sólido blanco se lavó con éter y DCM. El filtrado naranja se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (100 g) usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo (gradiente de 0-25% durante 40 minutos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,4 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 -1,54 (m, 1 H) 1,84 -1,91 (m, 2 H) 1,94 -2,03 (m, 1 H) 2,23 -2,31 (m, 1 H) 3,24 -3,28 (m, 1 H) 3,49 -3,56 (m, 2 H) 3,58 -3,65 (m, 1 H) 3,68 -3,74 (m, 1 H) 3,75 -3,80 (m, 1 H) $[\alpha]_D^{20} = -9,01$ (c=1 en EtOAc, 20 °C)

Intermedio 175: 2-[(3R)-Tetrahydro-3-furanil]etanol

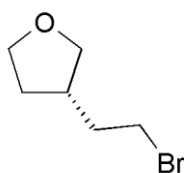


Una solución de ácido (3S)-tetrahydro-3-furanilacético (1,8 g, 13,83 mmol) (J. Med Chem., 1993, 36, 2300) en THF seco (35 ml) se agitó y se enfrió a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de litio y aluminio, 1 M en éter (20,75 ml, 20,75 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió más hidruro de litio y aluminio, 1 M en éter (20,75 ml, 20,75 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a temperatura ambiente y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) que se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después, se añadió éter (100 ml). La mezcla se filtró y el sólido blanco obtenido se lavó con éter (50 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se secó pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentró a vacío. El

sólido blanco después se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc (4 x 100 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron usando una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 -1,52 (m, 3 H) 1,92 -2,02 (m, 1 H) 2,11 -2,24 (m, 1 H) 3,17 -3,23 (m, 1 H) 3,34 -3,47 (m, 2 H) 3,55 -3,64 (m, 1 H) 3,65 -3,73 (m, 1 H) 3,74 -3,81 (m, 1 H) 4,35 -4,41 (m, 1 H)

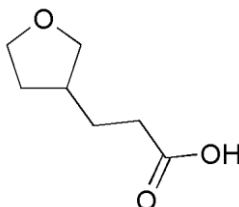
Intermedio 176: (3S)-3-(2-Bromoetil)tetrahidrofurano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etanol.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 -1,54 (m, 1 H) 1,84 -1,91 (m, 2 H) 1,94 -2,03 (m, 1 H) 2,21 -2,33 (m, 1 H) 3,24 -3,28 (m, 1 H) 3,50 -3,57 (m, 2 H) 3,58 -3,65 (m, 1 H) 3,68 -3,75 (m, 1 H) 3,77 (dd, $J=8,28, 7,28$ Hz, 1 H) $[\alpha]=+9,01$ ($c=1$ en EtOAc, 20 °C).

Intermedio 177: Ácido 3-(tetrahydro-3-furanil)propanoico

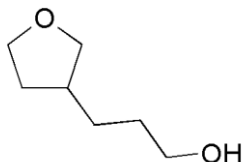


Una solución de ácido (2E)-3-(3-furanil)-2-propenoico (4,75 g, 34,4 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0,366 g, 3,44 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 72 horas. Captación de hidrógeno ~1,4 l (esperada 2,4 l). El catalizador se filtró a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón. El análisis mediante RMN de ^1H mostró que parte del material todavía contenía el anillo furano. Se continuó con la hidrogenación en las mismas condiciones con catalizador nuevo durante otras 24 horas con una captación adicional de hidrógeno de 400 ml. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,73 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 -1,48 (m, 1 H) 1,50 -1,63 (m, 2 H) 1,90 -2,01 (m, 1 H) 2,04 -2,17 (m, 1 H) 2,17 -2,29 (m, 2 H) 3,18 -3,25 (m, 1 H) 3,56 -3,65 (m, 1 H)

3,67 -3,79 (m, 2 H) 12,00 (s ancho, 1 H)

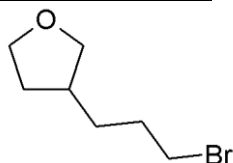
Intermedio 178: 3-(Tetrahydro-3-furanil)-1-propanol



A una solución de ácido 3-(tetrahydro-3-furanil)propanoico (1 g, 6,94 mmol) en THF seco
 5 (20 ml) a 0 °C se añadió una solución 1 M de complejo de boro y THF (21,16 ml, 21,16 147 mmol) en THF gota a gota durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con precaución con metanol (~20 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en metanol y se concentró a vacío cuatro veces proporcionando el
 10 compuesto del título en forma de aceite incoloro (3,37 g)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 -1,50 (m, 5 H) 1,90 -2,01 (m, 1 H) 2,09 (spt, $J=7,28$ Hz, 1 H) 3,13 -3,22 (m, 1 H) 3,34 -3,43 (m, 2 H) 3,56 -3,65 (m, 1 H) 3,66 -3,74 (m, 1 H) 3,74 -3,81 (m, 1 H) 4,33 (s ancho, 1 H)

Intermedio 179: 3-(3-Bromopropil)tetrahydrofurano

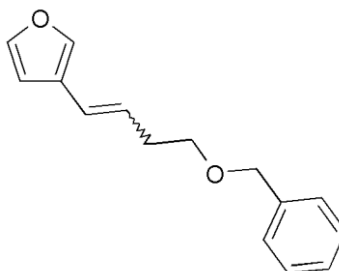


15 3-(Tetrahydro-3-furanil)-1-propanol (1 g, 7,68 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió tetrabromuro de carbono (5,09 g, 15,36 mmol). La solución se volvió amarilla. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trifenilfosfina (4,03 g, 15,36 mmol) gota a gota en forma de una solución en DMF (20 ml) (~30 minutos, la temperatura se mantuvo <2 °C todo el tiempo).
 20 La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de dejar calentar de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío. Se intentó triturar el aceite marrón resultante con DCM o ciclohexano pero no dio resultado. El disolvente se eliminó y el aceite se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (100 g) usando 0-25% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos usando una
 25 Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,676 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 -1,49 (m, 5 H, exceso) 1,74 -1,88 (m, 2 H) 1,93 -2,02 (m, $J=12,20$, 7,58, 7,58, 4,77 Hz, 1 H) 2,13 (spt, $J=7,36$ Hz, 1 H) 3,18 -3,24 (m, 1 H)

3,50 -3,56 (m, 1 H) 3,57 -3,65 (m, 1 H) 3,67 -3,74 (m, 1 H) 3,75 -3,81 (m, 1 H).

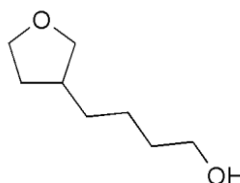
Intermedio 180: 3-{(1E/Z)-4-[(Fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}furano



A una suspensión de bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio (25,6 g, 52,0 mmol)
 5 en THF seco (60 ml) a -15 °C se añadió butil-litio (32,5 ml, 1,6 M en hexanos) gota a gota proporcionando una solución. Se añadió una solución de 3-furancarbaldeído (5 g, 52,0 mmol) en THF (20 ml) gota a gota formando una solución naranja oscura/roja. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 minutos antes de añadir 3-furancarbaldeído (5 g, 52,0 mmol) gota a gota en forma de una solución en tetrahidrofurano (20 ml) proporcionando una solución
 10 marrón. La mezcla de reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se formó un precipitado marrón de forma que la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja oscuro que se cargó en DCM y se purificó en dos lotes mediante cromatografía en sílice (100 g) usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo y ciclohexano durante 40
 15 minutos usando una Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (6,11 g).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,31$ minutos; $\text{MH}^+ 229$

Intermedio 181: 4-(Tetrahydro-3-furanil)-1-butanol



20 Una solución de 3-{4-[(fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}furano (6,11 g, 26,8 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0,285 g, 2,68 mmol) en acetato de etilo (150 ml) y ácido acético (15 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. La RMN de ^1H mostró que no se había producido reducción, de forma que la mezcla de reacción se hidrogenó en las mismas
 25 condiciones durante otras 72 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío, la RMN de ^1H mostró el enlace doble había sido reducido pero que el anillo

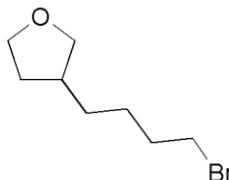
bencilo y furano estaban todavía intactos. El residuo se hidrogenó en las mismas condiciones durante otros 2 días. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío.

Una porción del material (500 mg) se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se hidrogenó usando un cubo Thales H (ajustes: temperatura ambiente, 20 bar, caudal de 1 ml/minuto) usando 10% de paladio sobre carbono como catalizador. La solución resultante se concentró, la RMN de ^1H mostró que no se habían producido cambios.

Todos los lotes del material se combinaron, se cargaron en diclorometano y se purificaron en sílice (100 g) usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos usando una Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío, una solución del residuo (3,42 g, 14,9 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (684 mg) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,22 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 -1,47 (m, 7 H) 1,88 -2,01 (m, 1 H) 2,01 -2,15 (m, 1 H) 3,13 -3,22 (m, 1 H) 3,33 -3,42 (m, 2 H) 3,60 (q, $J=7,78$ Hz, 1 H) 3,65 -3,81 (m, 2 H) 4,30 -4,36 (m, 1 H)

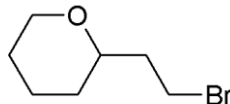
Intermedio 182: 3-(4-Bromobutil)tetrahydrofurano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(tetrahydro-3-furanil)-1-butanol.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 -1,46 (m, 8 H) 1,76 -1,85 (m, 2 H) 1,92 -2,01 (m, 1 H) 2,05 -2,15 (m, 1 H) 3,16 -3,22 (m, 1 H) 3,50 -3,55 (m, 2 H) 3,57 -3,64 (m, 1 H) 3,67 -3,74 (m, 1 H) 3,74 -3,80 (m, 1 H)

Intermedio 183: 2-(2-Bromoetil)tetrahydro-2H-pirano

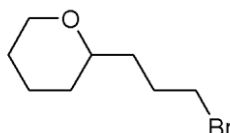


Una solución de trifenilfosfina (1,93 g, 7,37 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de Intermedio 72 (0,80 g, 6,15 mmol) y tetrabromuro de carbono (2853 mg, 8,60 mmol) en DCM (40ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se añadió ciclohexano (30 ml) y la mezcla se evaporó suavemente para eliminar DCM.

La solución de ciclohexano resultante se decantó a partir del precipitado gomoso directamente en un cartucho de sílice (50 g) (previamente humedecido con ciclohexano) y se eluyó con ciclohexano -DCM 1:1 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,68 g).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,23 -1,35 (m, 1 H) 1,48 -1,62 (m, 4 H) 1,80 -1,96 (m, 2 H) 1,98 -2,08 (m, 1 H) 3,39 -3,58 (m, 4 H) 3,93 -4,00 (m, 1 H)

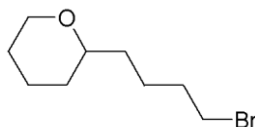
Intermedio 184: 2-(3-Bromopropil)tetrahidro-2H-piran



10 Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1-propanol (documento WO 2007/70201).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 -1,21 (m, 1 H) 1,36 -1,57 (m, 8 H exceso) 1,70 -1,95 (m, 3 H) 3,17 -3,32 (m, 2 H) 3,43 -3,57 (m, 2 H) 3,49 -3,56 (m, 2 H) 3,80 -3,87 (m, 1 H).

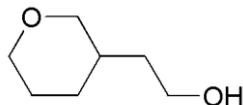
Intermedio 185: 2-(4-Bromobutil)tetrahidro-2H-pirano



15 Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1-butanol (J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 12180).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,20 -1,32 (m, 1 H) 1,37 -1,64 (m, 11 H exceso) 1,78 -1,93 (m, 2 H) 3,20 -3,28 (m, 1 H) 3,38 -3,46 (m, 3 H) 3,94 -4,00 (m, 1 H)

20 Intermedio 186: 2-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)etanol

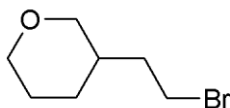


25 Una solución de hidruro de litio y aluminio en Et_2O (4,16 ml, 4,16 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-3-ilacético (Tet. Lett. 2003, **44**, 6355) (0,6 g, 4,16 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora y se trató muy lentamente gota a gota con agua (1 ml). Después de inactivar la reacción, se añadió hidróxido sódico acuoso (2 N, 1 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró a través de Hyflo y se evaporó dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,3 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 -1,94 (m, 9 H exceso) 3,06 -3,15 (m, 1 H)

3,33 -3,42 (m, 1 H) 3,63 -3,72 (m, 2 H) 3,83 -3,91 (m, 2 H)

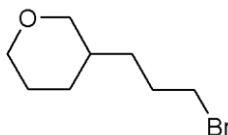
Intermedio 187: 3-(2-Bromoetil)tetrahydro-2H-pirano



Una solución de trifenilfosfina (725 mg, 2,77 mmol) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota enfriando con un baño maría a una solución de 2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etanol (300 mg, 2,304 mmol) y tetrabromuro de carbono (917 mg, 2,77 mmol) en DCM (6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó sobre florisil y se aplicó a un cartucho de sílice (20 g) previamente humedecido con ciclohexano. La elución con ciclohexano y DCM (3:1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,42 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,13 -1,26 (m, 1 H) 1,59 -1,94 (m, 6 H) 3,08 -3,16 (m, 1 H) 3,35 -3,48 (m, 3 H) 3,82 -3,91 (m, 2 H)

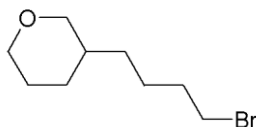
Intermedio 188: 3-(3-Bromopropil)tetrahydro-2H-pirano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1-propanol.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 -1,40 (m, 5 H exceso) 1,56 -1,67 (m, 3 H exceso) 1,81 -1,92 (m, 4 H) 3,02 -3,11 (m, 1 H) 3,32 -3,45 (m, 3 H) 3,82 -3,92 (m, 2 H)

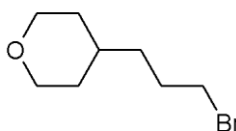
Intermedio 189: 3-(4-Bromobutil)tetrahydro-2H-pirano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1-butanol.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 -1,30 (m, 3 H) 1,36 -1,65 (m, 8 H exceso) 1,79 -1,92 (m, 3 H) 2,99 -3,10 (m, 1 H) 3,30 -3,46 (m, 3 H) 3,81 -3,92 (m, 2 H)

Intermedio 190: 4-(3-Bromopropil)tetrahydro-2H-pirano

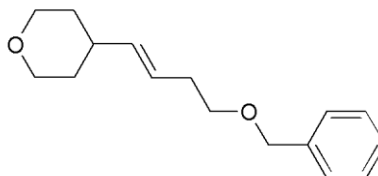


Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-

propanol.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 -1,19 (m, 2 H) 1,25 -1,36 (m, 2 H) 1,41 -1,60 (m, 3 H) 1,75 -1,86 (m, 2 H) 3,20 -3,34 (m, 2 H) 3,47 -3,56 (m, 2 H) 3,76 -3,85 (m, 2 H)

Intermedio 191: 4-[(1E/Z)-4-[(Fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il]tetrahidro-2H-pirano



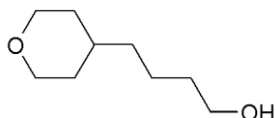
5

A una suspensión de bromuro de (3-benciloxi-propil)trifenil-fosfonio (21,57 g, 43,8 mmol) en THF seco (67 ml) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió Buli 1,6 M en hexanos (27,4 ml, 43,8 mmol) gota a gota durante una hora proporcionando una solución naranja oscuro. La reacción se subió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se añadió una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (5 g, 43,8 mmol) en THF seco (7 ml) gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Esto se filtró a través de celite preenvasado (10 g) y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío proporcionando aceite naranja. El material en bruto se repartió en dos lotes y cada uno se preabsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice (50 g) usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo y ciclohexano durante 60 minutos usando la Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,5059 g).

20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22 -1,35 (m, 2 H) 1,40 (s, 5 H exceso) 2,29 -2,36 (m, 1 H) 3,27 -3,37 (m, 2 H) 3,39 -3,46 (m, 2 H) 3,74 -3,84 (m, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 5,21 -5,46 (m, 2 H) 7,22 -7,42 (m, 5 H)

Intermedio 192: 4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-butanol



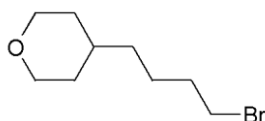
25

Una solución de 4-[(1E)-4-[(fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il]tetrahidro-2H-pirano (4,5059 g, 18,29 mmol) y paladio sobre carbono (0,195 g, 0,183 mmol) en acetato de etilo (140 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente. Esto se dejó agitar toda la noche en hidrógeno. La mezcla después se filtró a través de celite previamente envasado (10 g) para eliminar el paladio y se lavó con éter (~30 ml). La fase orgánica se concentró a vacío, se realizó la RMN de ^1H del aceite resultante mostrando que el grupo bencilo y los enlaces dobles todavía estaban presentes. Se hidrogenó una solución del material y paladio sobre carbono (0,3 g) en

acetato de etilo (140 ml) a presión atmosférica y temperatura ambiente. Esto se dejó agitar toda la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla después se pasó a través de celite previamente envasado (10 g) para eliminar el paladio y se lavó con éter (~30 ml). El filtrado de la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,27 g)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 -0,92 (m, 1 H) 1,01 -1,60 (m, 10 H) 3,17 -3,42 (m, 4 H) 3,74 -3,87 (m, 2 H) 4,32 (s, 0,6 H)

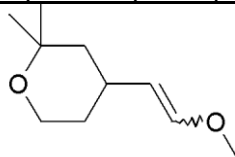
Intermedio 193: 4-(4-Bromobutil)tetrahydro-2H-pirano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-butanol.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 -1,27 (m, 4 H) 1,33 -1,60 (m, 5 H) 1,72 -1,84 (m, 2 H) 3,20 -3,33 (m, 2 H) 3,49 -3,57 (m, 2 H) 3,77 -3,86 (m, 2 H)

Intermedio 194: 2,2-Dimetil-4-[(E)-2-(metiloxi)etenil]tetrahydro-2H-pirano



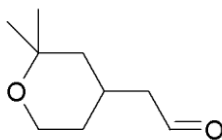
A una suspensión en agitación de cloruro de [(metiloxi)metil](trifenil)fosfonio (24,1 g, 70,3 mmol) en THF seco (70 ml) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió t-butoxido potásico, solución 1 M en THF, (70 ml, 70,0 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se enfrió a -70 °C y se añadió una solución de 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (2,5 g, 17,58 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y se retiró el baño refrigerante. La mezcla se agitó durante otras 30 minutos a temperatura ambiente después se inactivó vertiendo sobre hielo. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), se combinó los extractos orgánicos y se lavó con solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (Na₂SO₄) se filtró y se evaporó a sequedad proporcionando un aceite ámbar (19 g). Se cargaron 2 g del producto en bruto en éter dietílico y se purificó en 50 g de sílice usando 0-25% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos usando Flashmaster II. Las fracciones se controlaron mediante tinción en un tanque de yodo y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando el producto necesario en forma de un aceite incoloro.

El grueso de la mezcla en bruto después se purificó del mismo modo: se añadió ciclohexano seguido de éter al residuo, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó en sílice 2 x

100 g usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos en una Flashmaster II. Se identificó las fracciones apropiadas mediante tinción con yodo y se combinaron y se evaporaron a vacío. Esto se combinó con el producto obtenido a partir de la primera purificación a pequeña escala proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (2,96 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,17 -1,25 (m, 8 H exceso) 1,25 -1,39 (m, 2 H) 1,48 -1,59 (m, 2 H) 2,22 -2,34 (m, 0,6 H) 2,76 -2,88 (m, 0,3 H) 3,50 (s, 2 H) 3,58 (s, 1 H) 3,62 -3,77 (m, 2 H) 4,14 (dd, $J=8,53$, 6,27 Hz, 0,3 H) 4,61 (dd, $J=12,67$, 7,65 Hz, 0,6 H) 5,82 (dd, $J=6,27$, 1,00 Hz, 0,3 H) 6,32 (d, $J=12,80$ Hz, 0,6 H)

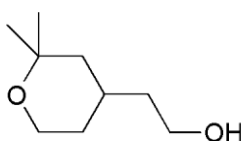
Intermedio 195: (2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetaldehído



A una solución en agitación de 2,2-dimetil-4-[(E)-2-(metiloxi)etenil]tetrahydro-2H-pirano (2,93 g, 17,21 mmol) en THF (15 ml) se añadió HCl 2 N (15 ml, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C. Después de 1 hora la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml); los extractos en éter combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío (a 50 mbar y baño maría a 15 °C) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,56 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 -1,29 (m, 9 H exceso) 1,53 -1,65 (m, 4 H) 1,83 -1,88 (m, 1 H) 2,25 -2,38 (m, 2 H) 3,65 -3,77 (m, 2 H) 9,77 -9,79 (m, 1 H)

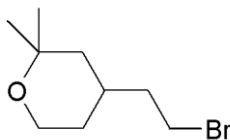
Intermedio 196: 2-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etanol



Una suspensión en agitación de borohidruro sódico (0,620 g, 16,39 mmol) en etanol seco (20 ml) se enfrió a 0 °C (baño de hielo) en atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de (2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetaldehído (2,56 g, 16,39 mmol) en etanol (20 ml) gota a gota durante un periodo de 20 minutos. La mezcla después se agitó fría durante 1 hora más, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el aceite residual se vertió en hielo y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporó a vacío proporcionando un aceite incoloro que contenía el compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04 -1,27 (m, 11 H exceso) 1,43 -1,64 (m, 5 H exceso) 1,77 -1,93 (m, 1 H) 3,44 -3,55 (m, 1 H) 3,59 -3,77 (m, 4 H)

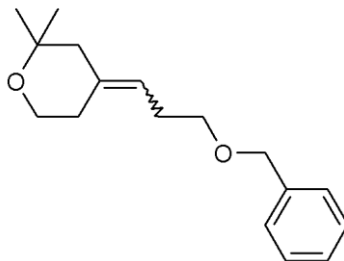
Intermedio 197: 4-(2-Bromoetil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano



5 Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etanol.

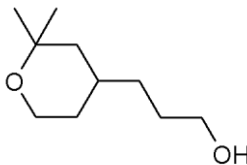
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04 -1,12 (m, 1 H) 1,14 -1,20 (m, 1 H) 1,20 -1,25 (m, 6 H) 1,54 -1,64 (m, 6 H exceso) 1,71 -1,83 (m, 2 H) 1,87 -2,01 (m, 1 H) 3,42-3,49 (m, 2 H) 3,62 -3,80 (m, 1 H)

10 Intermedio 198: (4E/Z)-2,2-dimetil-4-{3-[(fenilmetil)oxi]propiliden}-tetrahidro-2H-pirano



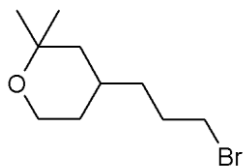
A una suspensión en agitación de bromuro de trifenil{3-[(fenilmetil)oxi]propil}fosfonio (23,00 g, 46,8 mmol) en THF (60 ml) a -15°C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio, 1,6 M en hexano (29,3 ml, 46,8 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La solución naranja/roja se agitó a -10°C durante 30 minutos. Se añadió una solución de 2,2-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona (6 g, 46,8 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a -10°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción después se agitó a -10°C durante 15 minutos y después se dejó calentar de forma gradual hasta temperatura ambiente mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadieron 10 ml de éter y la suspensión se filtró en Celite. El Celite se lavó con éter (2 x 40 ml). El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (2 x 100 g) usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 0->25% durante 40 minutos en una Flashmaster II. Las fracciones se analizaron mediante TLC (revelada mediante inmersión en permanganato). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,98 g).

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,97 -2,01 (m, 1 H) 2,01 -2,14 (m, 3 H) 2,19 -2,33 (m, 2 H) 3,36 -3,44 (m, 2 H) 3,48 -3,58 (m, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 5,09 - 5,19 (m, 0,6H) 5,26 -5,33 (m, 0,4 H) 7,22 -7,38 (m, 5 H)

Intermedio 199: 3-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-propanol

Una solución de 2,2-dimetil-4-{3-[(fenilmetil)oxi]propiliden}tetrahidro-2H-pirano (5,98 g, 22,97 mmol) en acetato de etilo (70 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono activado (0,733 g, 0,689 mmol) a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se filtró a vacío a través de Celite, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando a un aceite móvil amarillo. La RMN de ^1H mostró que la mayor parte del grupo bencilo se había hidrogenado pero el enlace doble todavía estaba presente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (70 ml) y se hidrogenó con paladio al 10% sobre carbono activado (1,1 g) a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se filtró a vacío a través de Celite, se lavó abundantemente con EtOAc (2 x 50 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando un aceite móvil amarillento. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (100 g) usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 0->50% durante 40 minutos en una Flashmaster II. Las fracciones deseadas (analizadas con una inmersión en permanganato) se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,17 g).

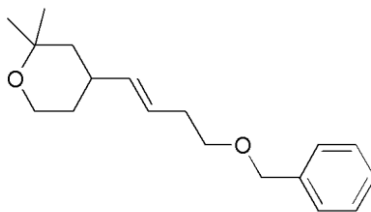
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 -1,31 (m, 12 H exceso) 1,50 -1,74 (m, 6 H exceso) 3,59 -3,69 (m, 3 H) 3,70 -3,78 (m, 1 H)

Intermedio 200: 4-(3-Bromopropil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano

Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,98 -1,27 (m, 9 H exceso) 1,27 -1,37 (m, 2 H) 1,45 -1,71 (m, 3 H) 1,79 -1,91 (m, 2 H) 3,31 -3,43 (m, 4 H) 3,56 -3,66 (m, 2 H) 3,67 -3,75 (m, 2 H)

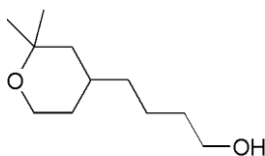
Intermedio 201: 2,2-Dimetil-4-{(1E)-4-[(fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}tetrahidro-2H-pirano



A una suspensión en agitación de bromuro de trifenil{3-[(fenilmetil)oxi]propil}fosfonio (20,74 g, 42,2 mmol) en THF (60 ml) a -15 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil litio, 1,6 M en hexano (26,4 ml, 42,2 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La solución naranja/roja se agitó a -10 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (6 g, 42,2 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a -10 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción después se agitó a -10 °C durante 15 minutos y después de forma gradual se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió éter (10 ml) y la suspensión se filtró con Celite. El Celite se lavó con éter (2 x 40 ml). El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (2 x 100 g) usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 0->25% durante 40 minutos en una Flashmaster II. Las fracciones se analizaron mediante TLC (revelada mediante inmersión en permanganato). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,46 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 -1,20 (m, 8 H) 1,31 -1,40 (m, 2 H) 2,27 - 2,36 (m, 2 H) 2,59 -2,72 (m, 1 H) 3,39 -3,47 (m, 2 H) 3,51 -3,58 (m, 2 H) 4,42 -4,48 (m, 2 H) 5,13 -5,42 (m, 2 H) 7,23 -7,38 (m, 5 H)

Intermedio 202: 4-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-butanol

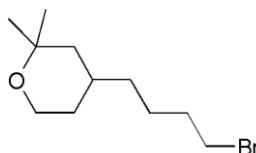


Una solución de 2,2-dimetil-4-{4-[(fenilmetil)oxi]-1-buten-1-il}tetrahydro-2H-pirano (7,46 g, 27,2 mmol) en acetato de etilo (70 ml) se hidrogenó con paladio al 10% sobre carbono activado (1,447 g, 1,359 mmol) a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se filtró a vacío a través de Celite, se lavó abundantemente con EtOAc (2 x 50 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando un aceite móvil amarillento (4,8 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (70 g) usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 0->50% durante 40 minutos usando una Flashmaster II. Las fracciones deseadas (analizadas mediante inmersión en permanganato) se combinaron y se

concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,675 g).

158 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 -1,29 (m, 10 H) 1,33 -1,44 (m, 2 H) 1,50 -1,71 (m, 5 H) 3,62 -3,68 (m, 3 H) 3,70 -3,76 (m, 1 H)

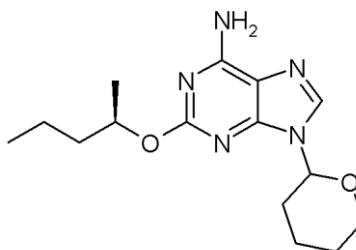
5 Intermedio 203: 4-(4-Bromobutil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano



Preparado de forma similar al Intermedio 174 a partir de 4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-butanol.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 -1,29 (m, 10 H) 1,39 -1,71 (m, 5 H) 1,79 -1,90 (m, 2 H) 3,37 -3,47 (m, 2 H) 3,59 -3,78 (m, 2 H)

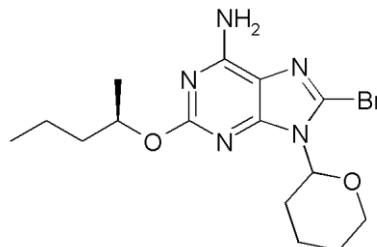
Intermedio 204: 2-[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se añadió t-butoxido sódico (27,3 g, 284 mmol) en porciones a (R)-2-pentanol (140 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (18,0 g, 71,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 160 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se fraccionó entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se trituroó con éter y el material sólido se filtró. El precipitado se volvió a lavar con éter y los filtrados se combinaron y se evaporaron. El material en bruto (aproximadamente 10 g) se disolvió en DMSO:metanol (1:1) y se purificó en una columna (330 g) de fase inversa (C18) usando un gradiente de 25-65% de acetonitrilo (+ 0,1% de TFA)-agua (+ 0,1% de TFA) con 8 volúmenes de columna, las fracciones se neutralizaron inmediatamente con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se fraccionaron entre diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma crema claro (5,05 g).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,95$ minutos; MH+ 306

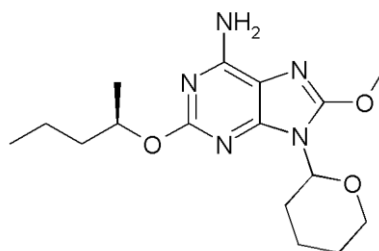
Intermedio 205: 8-Bromo-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



5 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (5,05 g, 16,54 mmol) se disolvió en cloroformo (30 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió N-bromosuccinimida (3,24 g, 18,19 mmol) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 2 °C. Esto proporcionó una solución verde oscuro que se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de dejar calentar a temperatura ambiente y agitar durante 6 horas. La mezcla de reacción
10 se lavó con agua (2 x 50 ml) y las fases se separó usando vidrio poroso hidrófobo. La fase orgánica se concentró proporcionando una goma marrón oscuro que se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en sílice (100 g) usando un gradiente de 0-50% de acetato de etilo-ciclohexano durante 60 minutos en una Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del título en
15 forma de una espuma amarilla (5,23 g).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,21$ minutos; MH+ 384/386

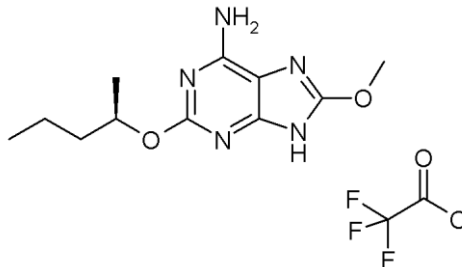
Intermedio 206: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



20 8-bromo-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (5,23 g, 13,61 mmol) se calentó a reflujo con 25% de metóxido sódico en metanol (8,8 ml, 13,61 mmol) y metanol (40 ml) durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se fraccionó entre cloruro de amonio saturado (100 ml) y diclorometano (100 ml). La acuosa se lavó con más diclorometano (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de
25 una frita hidrofóbica y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarillo claro (4,80 g).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,14$ minutos; MH+ 336

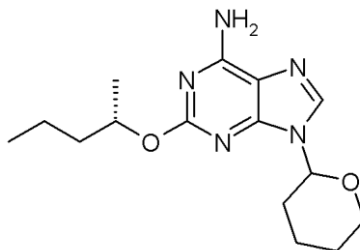
Intermedio 207: trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



- 5 A una solución de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (4,8 g, 14,31 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un sólido amarillo claro que se suspendió en acetato de etilo (30 ml). El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con más acetato de etilo hasta que el filtrado era incoloro. El sólido restante se secó mediante aire y después a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido crema (3,85 g).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,82$ minutos; MH+ 252

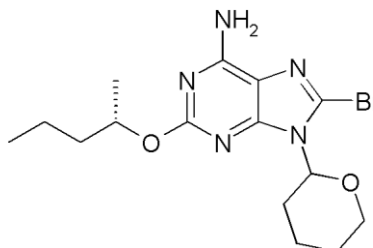
Intermedio 208: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 15 Preparado de forma similar al Intermedio 204 usando (2S)-pentanol.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,95$ minutos; MH+ 306

Intermedio 209: 8-Bromo-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

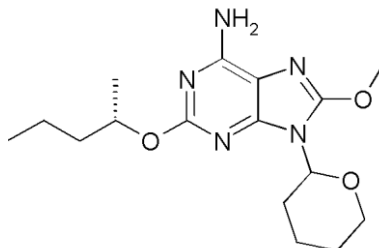


- 20 Preparado de forma similar al Intermedio 205 a partir de 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-9-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,30$ minutos; MH+ 384/386

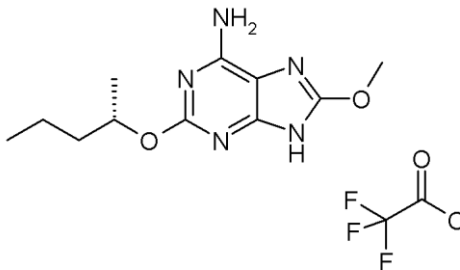
Intermedio 210: 2-{\{(1S)-1-Metilbutil\}oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



5 Preparado de forma similar al Intermedio 206 a partir de 8-Bromo-2-{\{(1S)-1-metilbutil\}oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,08$ minutos; MH+ 336

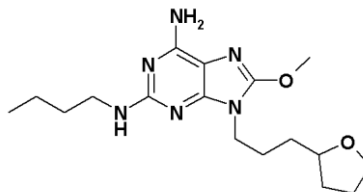
10 Intermedio 211: trifluoroacetato de 2-{\{(1S)-1-metilbutil\}oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 207 a partir de 2-{\{(1S)-1-Metilbutil\}oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,31$ minutos; MH+ 252

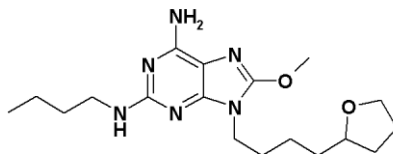
15 Intermedio 212: N²-Butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-9H-purin-2,6-diamina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato N²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 2-(3-bromopropil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,53$ minutos; MH+ = 349

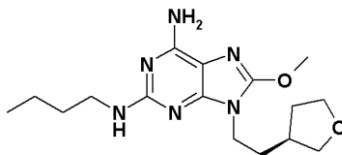
Intermedio 213: N²-Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-9H-purin-2,6-diamina



Trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (120 mg, 0,342 mmol) se calentó con carbonato potásico (189 mg, 1,366 mmol) en DMF seca (5 ml) a 60 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 2-(4-bromobutil)tetrahidrofurano (82 mg, 0,394 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y después se fraccionó entre agua (2 ml) y DCM (5 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 5ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a sequedad usando una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol (0,6 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a sequedad en un aparato de evaporación por soplado con nitrógeno proporcionando el compuesto del título (76 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,20$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

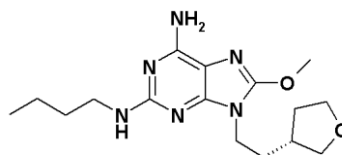
Intermedio 214: N^2 -Butil-8-(metiloxi)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-9H-purin-2,6-diamina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de N^2 -butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y (3R)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,07$ minutos; $\text{MH}^+ = 335$

Intermedio 215: N^2 -Butil-8-(metiloxi)-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-9H-purin-2,6-diamina

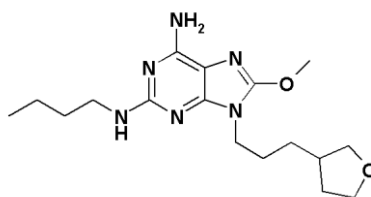


N^2 -Butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (157 mg, 0,447 mmol) se calentó en DMF seca (3 ml) con carbonato potásico (232 mg, 1,675 mmol) a 60 °C durante una hora. Se añadió (3S)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano (100 mg, 0,558 mmol) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente, se inactivó en agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron usando una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (119 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 335$

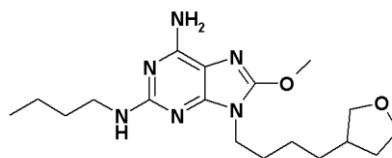
Intermedio 216: N^2 -Butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-2,6-diamina



Trifluoroacetato de N^2 -butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (150 mg, 0,428 mmol) se calentó en DMF seca (2,5 ml) a 60 °C durante 1 hora con carbonato potásico (237 mg, 1,713 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 3-(3-bromopropil)tetrahidrofurano (99 mg, 0,514 mmol). La mezcla se calentó después a 50 °C toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron y después se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (2,8 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones que contenían producto se evaporaron en un chorro de nitrógeno en un aparato de evaporación por soplado proporcionando el compuesto del título en forma de una goma transparente (84 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,14$ minutos; $\text{MH}^+ = 349$

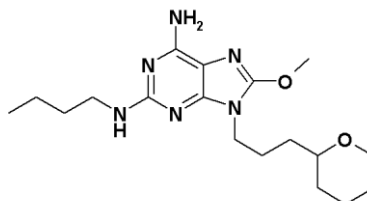
Intermedio 217: N^2 -Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-2,6-diamina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de N^2 -butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 3-(4-bromobutil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

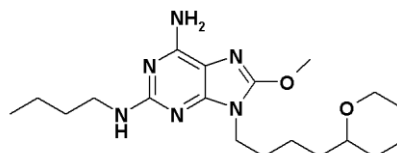
Intermedio 218: N^2 -Butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-2,6-

diamina

Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 2-(3-bromopropil)tetrahydro-2H-pirano.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,16$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

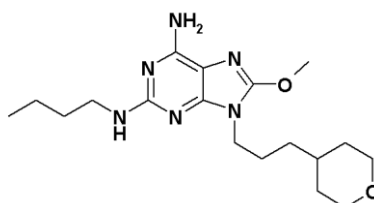
Intermedio 219: *N*²-Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-2,6-diamina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 2-(4-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,50$ minutos; $\text{MH}^+ = 377$

Intermedio 220: *N*²-Butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-2,6-diamina

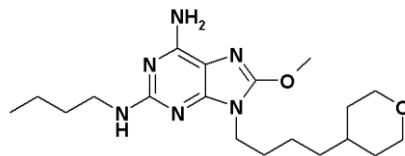


15 Una mezcla de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (150 mg, 0,429 mmol) y carbonato potásico (237 mg, 1,718 mmol) en DMF seca (5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 4-(3-bromopropil)tetrahydro-2H-pirano (0,087 ml, 0,515 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C toda la noche. La mezcla se enfrió y se fraccionó entre acetato de etilo:DCM 1:1 (10 ml) y agua (10 ml).

20 La fase orgánica se separó usando una frita hidrofóbica y se evaporó en un chorro de nitrógeno usando un aparato de evaporación por soplado. El residuo se disolvió en metanol:DCM 1:1 (2,8 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones que contenían producto se evaporaron en un chorro de nitrógeno proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93,13 mg).

25 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,27$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$ 165

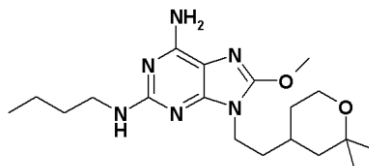
Intermedio 221: *N*²-Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-2,6-

diamina

Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 4-(4-bromobutyl)tetrahydro-2H-pirano.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,38$ minutos; $\text{MH}^+ = 377$

Intermedio 222: *N*²-Butil-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina

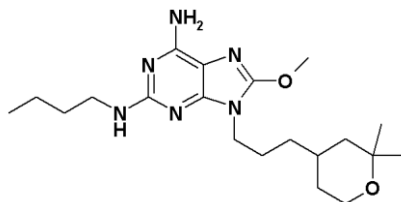


Una mezcla de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina, (0,2 g, 0,571 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,316 g, 2,284 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (0,152 g, 0,685 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 5 ml). El DCM se separó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó por soplado en un chorro de nitrógeno.

15 Se añadió DMSO:MeOH (1:1) se al residuo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (136 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,65$ minutos; $\text{MH}^+ = 377$

20 Intermedio 223: *N*²-Butil-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



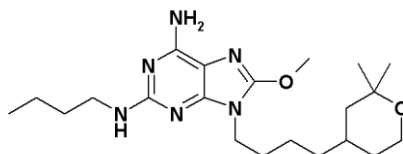
Una mezcla de trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (149 mg, 0,425 mmol) y carbonato potásico (294 mg, 2,126 mmol) en DMF (2 ml) se agitó y se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se añadió 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (125 mg, 0,532 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante otras 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

25

temperatura ambiente, se inactivó en agua (10 ml) y se extrajo con DCM:EtOAc (1:1, 2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título (40 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 391$

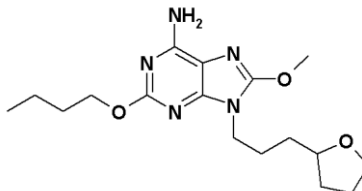
Intermedio 224: N^2 -Butil-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de N^2 -butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 4-(4-bromobutil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1,5 horas a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,95$ minutos; $\text{MH}^+ = 405$

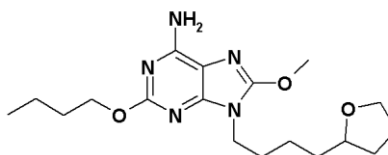
Intermedio 225: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanyl)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,96$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

Intermedio 226: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanyl)butil]-9H-purin-6-amina

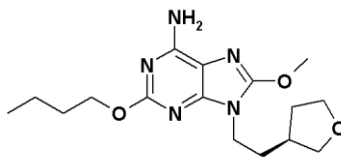


Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,14$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

Intermedio 227: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanyl]etil]-9H-purin-6-

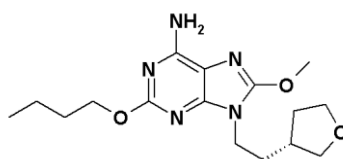
amina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3R)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

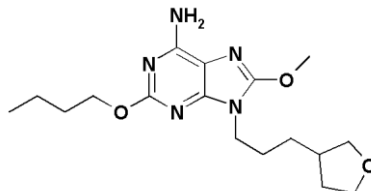
Intermedio 228: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3S)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

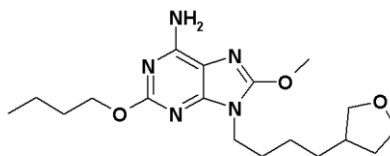
Intermedio 229: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)tetrahidrofurano.

15 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,04$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

Intermedio 230: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina

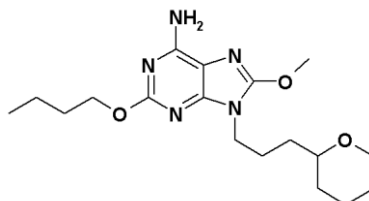


Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahidrofurano.

20 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

Intermedio 231: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-

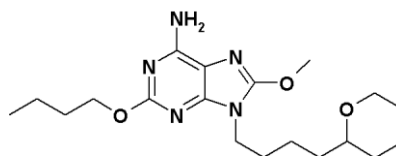
amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

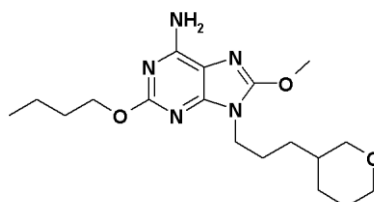
Intermedio 232: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,25$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

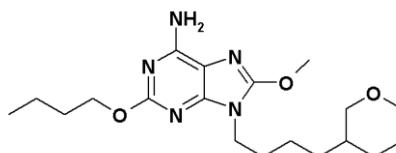
Intermedio 233: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,13$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

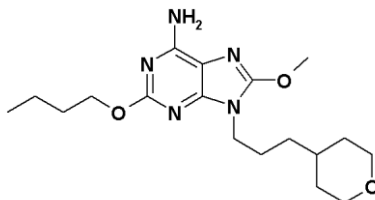
Intermedio 234: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,27$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

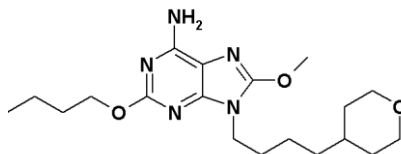
Intermedio 235: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina



5 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

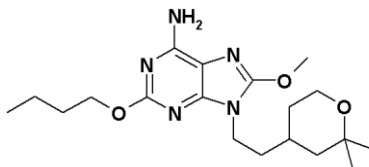
Intermedio 236: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,18$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

15 Intermedio 237: 2-(Butiloxi)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Una mezcla de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (0,2 g, 0,569 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,315 g, 2,277 mmol) en DMF se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (0,151 g, 0,683 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). El DCM se separó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó por soplado en un chorro de nitrógeno. La adición de DMSO:MeOH (1:1) proporcionó un precipitado que se recolectó mediante filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (29 mg).

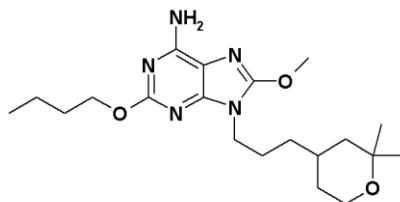
25 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

La evaporación del filtrado a sequedad y la trituración del residuo con DMSO:MeOH

(1:1, 0,5 ml) proporcionó un segundo lote de material (101 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

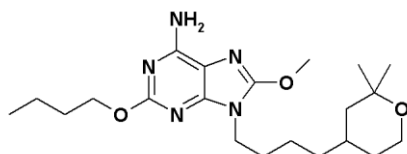
Intermedio 238: 2-(Butiloxi)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



5 Preparado de forma similar al Intermedio 224 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,25$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

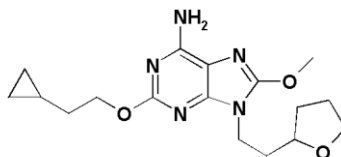
10 Intermedio 239: 2-(Butiloxi)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 224 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1,5 horas a 60 °C.

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,43$ minutos; $\text{MH}^+ = 406$

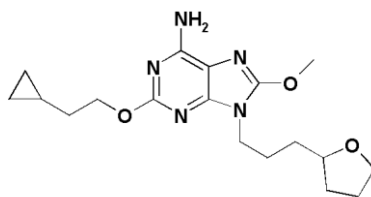
Intermedio 240: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

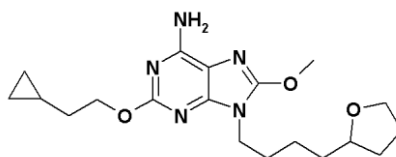
Intermedio 241: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,98$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

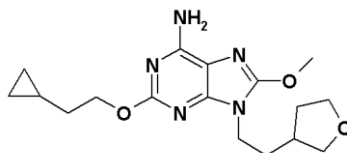
5 Intermedio 242: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahidrofurano.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,15$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

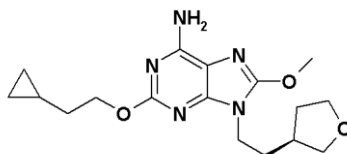
Intermedio 243: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-9H-purin-6-amina



Una mezcla de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (0,16 g, 0,450 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,243 g, 1,762 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano (0,095 g, 0,528 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). El DCM se separó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó por soplado en un chorro de nitrógeno. La muestra se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (3 x 0,5 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. Las fracciones que contenían producto se evaporaron en un chorro de nitrógeno en un aparato de evaporación por soplado proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,80$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

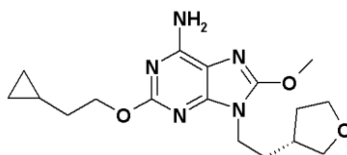
25 Intermedio 244: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3R)-3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

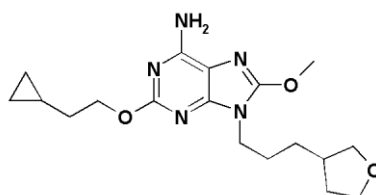
5 Intermedio 245: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3S)-3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano.

10 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,80$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

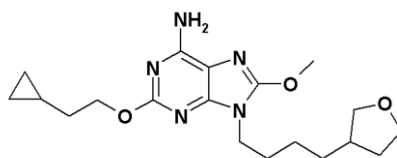
Intermedio 246: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,04$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

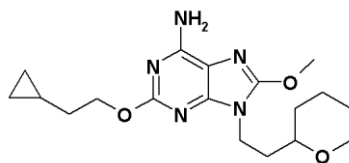
Intermedio 247: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

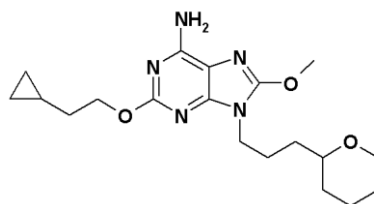
Intermedio 248: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,12$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

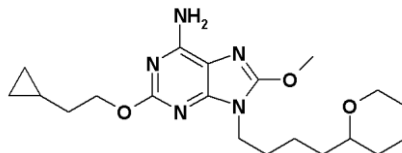
5 Intermedio 249: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,18$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

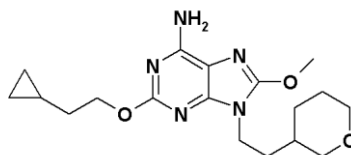
Intermedio 250: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,27$ minutos; $\text{MH}^+ = 390$

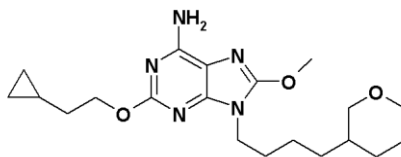
Intermedio 251: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano.

20 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

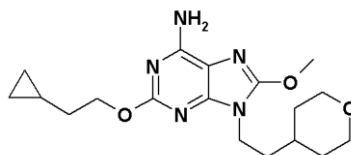
Intermedio 252: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-

9H-purin-6-amina

Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

5 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,28$ minutos; $\text{MH}^+ = 390$

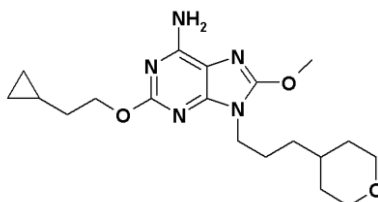
Intermedio 253: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,04$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

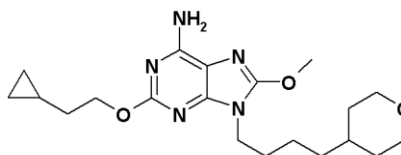
Intermedio 254: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,12$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

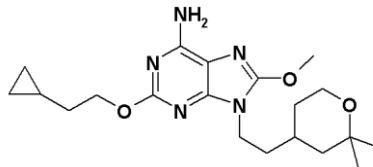
Intermedio 255: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ minutos; $\text{MH}^+ = 390$

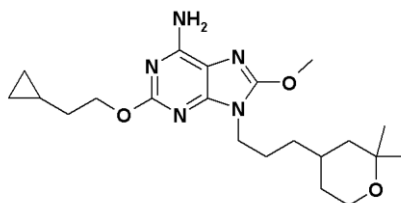
Intermedio 256: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 3,12 minutos; MH^+ = 390

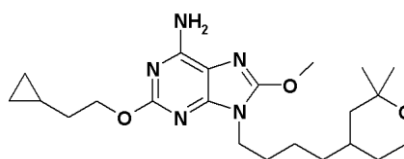
Intermedio 257: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 3,26 minutos; MH^+ = 404

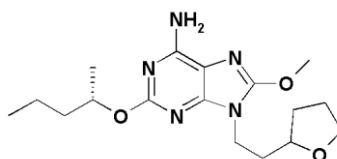
Intermedio 258: 2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1,5 horas a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 3,43 minutos; MH^+ = 418

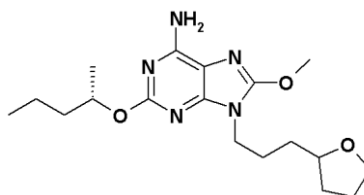
Intermedio 259: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,07$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

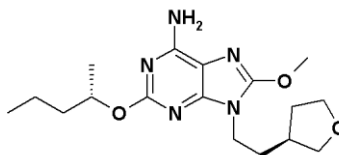
5 Intermedio 260: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahydrofurano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

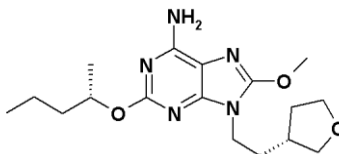
Intermedio 261: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3R)-3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

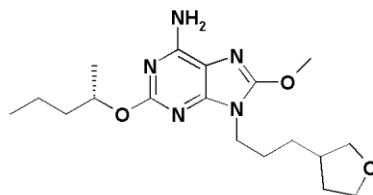
Intermedio 262: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3S)-3-(2-bromoetil)tetrahydrofurano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,96$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$ 178

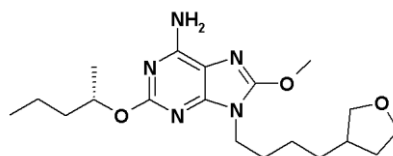
Intermedio 263: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{RET} = 1,13$ minutos; $MH^+ = 364$

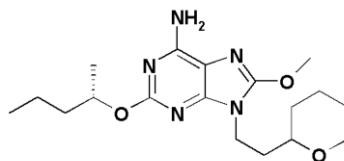
Intermedio 264: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahydrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{RET} = 1,19$ minutos; $MH^+ = 378$

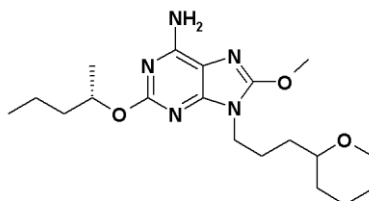
Intermedio 265: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{RET} = 3,27$ minutos; $MH^+ = 364$

Intermedio 266: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina

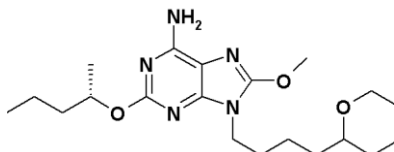


Preparado de forma similar al Intermedio 220 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-

metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

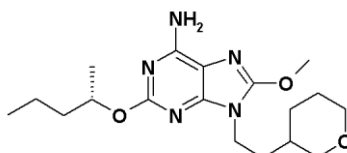
Intermedio 267: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina



5 Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,33$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

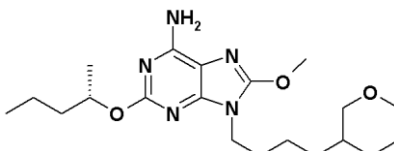
10 Intermedio 268: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,13$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

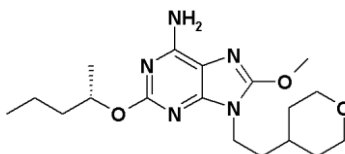
15 Intermedio 269: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

20 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,42$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

Intermedio 270: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina



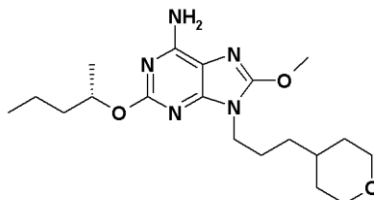
Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-

metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,97$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

Intermedio 271: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-

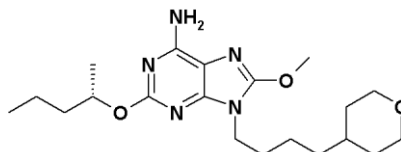
5 9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

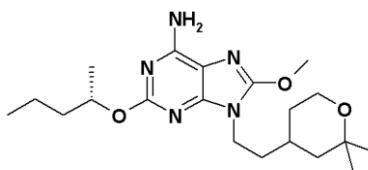
10 Intermedio 272: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-
9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

15 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

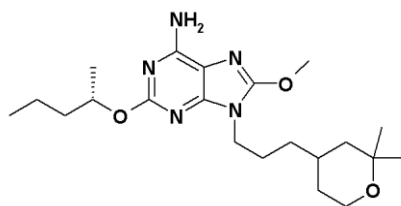
Intermedio 273: 9-[2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 243 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

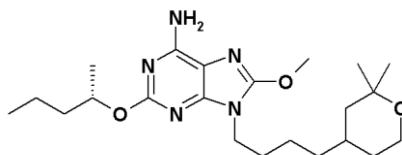
Intermedio 274: 9-[3-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1S]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

5 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,37$ minutos; $\text{MH}^+ = 406$

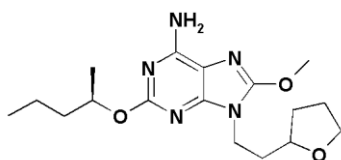
Intermedio 275: 9-[4-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 215 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1S]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,44$ minutos; $\text{MH}^+ = 420$

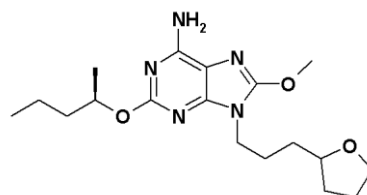
Intermedio 276: 2-[[1R]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 290 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1R]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahydrofuran.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

20 Intermedio 277: 2-[[1R]-1-Metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



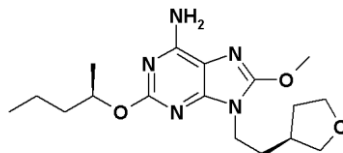
Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1R]-1-

metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahidrofurano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

Intermedio 278: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-

5 9H-purin-6-amina

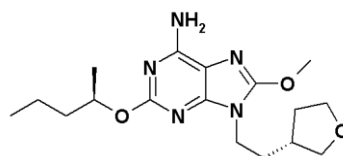


Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3R)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

10 Intermedio 279: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-

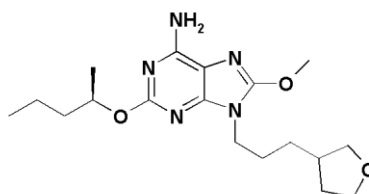
9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (3S)-3-(2-bromoetil)tetrahidrofurano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

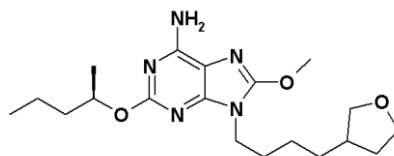
15 Intermedio 280: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,09$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

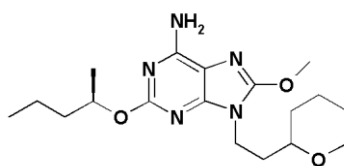
Intermedio 281: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahidrofurano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,16$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

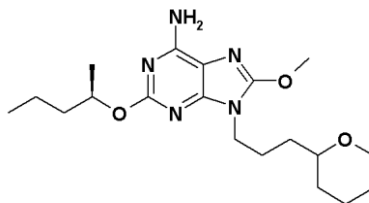
5 Intermedio 282: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,21$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

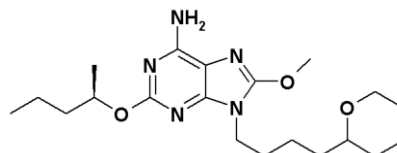
Intermedio 283: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina



15 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,25$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

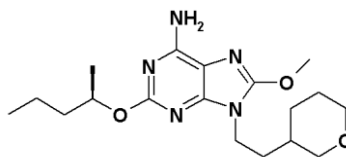
Intermedio 284: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina



20 Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,33$ minutos; $\text{MH}^+ = 392?$

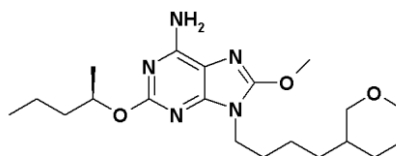
Intermedio 285: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-

9H-purin-6-amina

Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,13$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

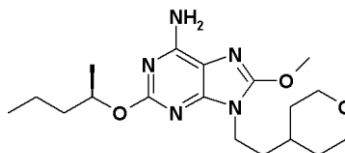
Intermedio 286: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 213 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

Intermedio 287: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina

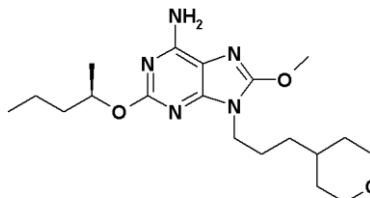


15 Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,94$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

Intermedio 288: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina

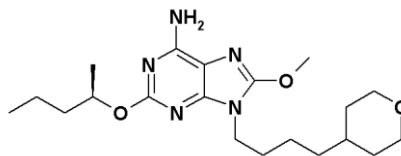
20 9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)tetrahidro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,16$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

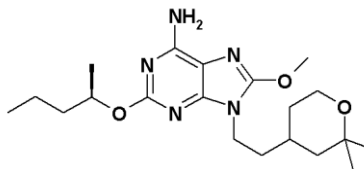
Intermedio 289: 2-[[[(1R)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina



5 Preparado de forma similar al Intermedio 216 a partir de trifluoroacetato 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)tetrahydro-2H-pirano.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,24$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

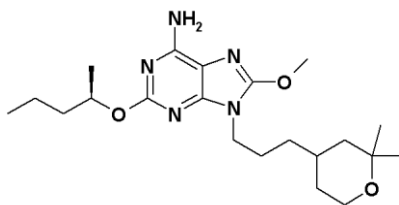
Intermedio 290: 9-[2-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



10 Trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (100 mg, 0,274 mmol) se calentó con carbonato potásico (37,8 mg, 0,274 mmol) en DMF seca (2 ml) a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (72,6 mg, 0,328 mmol) y la mezcla de
15 reacción se calentó a 50 °C, durante 16 horas. La CLEM indicó que la reacción estaba incompleta y se añadió más 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano (35 mg), y la reacción se agitó a 50 °C durante otras 5 horas y después se fraccionó entre agua (2 ml) y DCM (5 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas
20 combinadas se combinaron y se secaron pasando a través de una frita hidrofóbica y después se evaporaron a sequedad usando una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol (0,6 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida por masas. La evaporación de las fracciones que contenían producto en un chorro de nitrógeno en un aparato de evaporación por soplado proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92 mg).

25 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

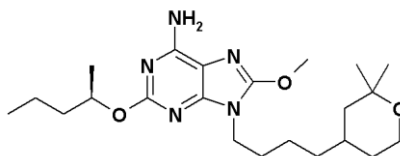
Intermedio 291: 9-[3-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

5 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,27$ minutos; $\text{MH}^+ = 406$

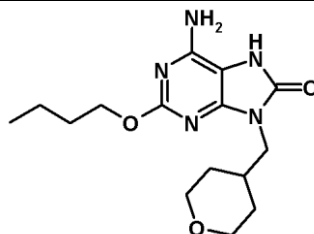
Intermedio 292: 9-[4-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar al Intermedio 223 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano pero realizando la alquilación durante 1 hora a 60 °C.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,44$ minutos; $\text{MH}^+ = 420$

Ejemplo 1: 6-Amino-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (0,22 g) se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente 16 horas y se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido que se suspendió en agua (2 ml) antes de añadir suficiente metanol hasta que se obtuvo una solución. Se añadió solución 2 N de hidróxido sódico para llevar a pH 7, y la solución se
20 concentró hasta que se formó una suspensión. El sólido blanco se filtró y se lavó con agua (2 ml, dos veces para completar la transferencia y el lavado). Esto se secó con succión y después a vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,189 g).

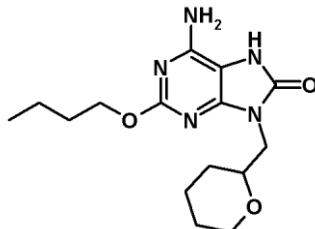
EM calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 322$

25 RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,86 (1H, s), 6,41 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,81 (2H, m), 3,55 (2H,

d), 3,22 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,49-1,33 (4H, m superpuesto), 1,22 (2H, m), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2: 6-Amino-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



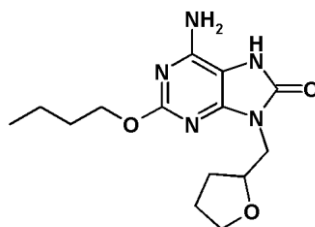
5 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina (6 mg, ~85% de pureza) se disolvió en metanol (1 ml), se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida a sequedad proporcionando el compuesto del título (77,8:10,8 mediante CLEM) en forma de una goma incolora (8 mg).

10 EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H (CD_3OD): 4,54 (2H, t), 4,06-3,65 (5H, m superpuesto), 1,87-1,83 (3H, m superpuesto), 1,69 (1H, d), 1,52 (4H, m superpuesto), 1,35 (2H, m), 1,01 (3H, t) (protones de NH_2 & NH intercambiados).

15 Ejemplo 3: 6-Amino-2-butoxi-9-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A la sal trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (0,20 g) en DMF seca (5 ml) se añadió carbonato potásico anhidro (0,315 g). Esto se calentó a 60 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de tetrahydrofurfurilo (65 μ l) y la
20 mezcla de reacción se calentó después a 50 °C toda la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). La fase orgánica se separó, se combinó y se secó pasando a través de una frita hidrofóbica. La evaporación de la fase orgánica y la purificación del aceite así formado mediante cromatografía en sílice (40 g) (ISCO) eluyendo con 0–100% de acetato de etilo:ciclohexano y después 0–10% de metanol:acetato de etilo y después metanol
25 proporcionó una goma. Esta goma se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a sequedad proporcionando una goma (~44

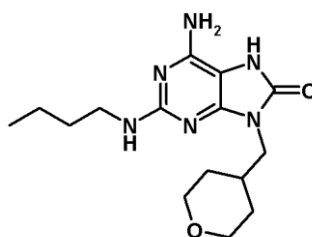
mg) que se purificó mediante MDAP proporcionando el compuesto del título (isómero más lento mediante CLEM) en forma de un sólido blanco (15,2 mg).

EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_3)^+ = 307$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 308$

5 RMN de 1H (CD_3OD): 4,36 (1H, m), 4,27 (2H, t), 3,90 (2H, m), 3,75 (2H, d), 2,00 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,73 (3H, m superpuesto), 1,48 (2H, m), 0,98 (3H, t) (NH_2 y NH intercambiado).

Ejemplo 4: 6-Amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



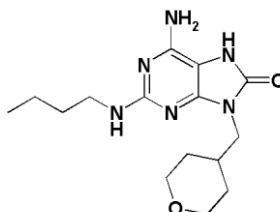
10 A una solución de N^2 -butil-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (310 mg) en metanol seco (30 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (5,5 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición
15 de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se tomó en agua (10 ml) y el sólido se filtró y se secó en la rotovapor (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (170 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

20 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,82 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,09 (2H, s), 3,81 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,21 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,44 (4H, m), 1,29 (2H, m), 1,22 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 4, procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



25 N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (5,16 g) se disolvió en metanol (50 ml) proporcionando una solución naranja. A esta solución después se

añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5 ml). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente (~22 °C) durante ~17 horas. La mezcla de reacción se examinó mediante CLEM y esta mostró que la reacción no se había completado. A la mezcla de reacción después se añadieron otras alícuotas de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 5,25 horas. El examen de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró que la reacción casi se había completado con una pequeña cantidad de la *N*²-butil-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina restante. La reacción se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido tostado claro para evitar la reacción/descomposición indeseadas dado que la reacción se dejó desatendida durante fin de semana. Para resumir el experimento, el material se volvió a disolver en metanol (50 ml) proporcionando una solución naranja a la que después se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente (~20 °C) durante 1,6 horas después de lo cual se encontró que la reacción se había completado mediante CLEM.

La mezcla de reacción después se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido tostado claro. El material se suspendió en una mezcla de agua (10 ml) y metanol (60 ml) y después se sometió a ultrasonidos proporcionando una suspensión finamente fraccionada antes de añadir una solución 2 M de hidróxido sódico de forma gradual para neutralizar (cuando la suspensión empezó a espesarse se añadió otro volumen de agua (10 ml)).

La suspensión resultante se filtró con succión y la torta de filtrado se lavó con agua (30 ml) antes de secarse al aire con succión proporcionando un sólido blanquecino. El filtrado se evaporó con succión proporcionando un sólido tostado claro que se suspendió en agua (10 ml) y se aisló mediante filtración con succión. Este sólido después se lavó con agua: metanol (10 ml, 1:1 v/v) proporcionando un sólido tostado claro que se secó al aire con succión proporcionando (~0,3 g). Los sólidos combinados después se secaron a vacío (50 °C) toda la noche hasta que se obtuvo un sólido blanquecino fluido (4,69 g).

Este material (4,69 g) se añadió a un matraz de fondo redondo (250 ml) equipado con una barra de agitación magnética. Al matraz de fondo redondo después se añadió etanol absoluto (94 ml). La suspensión resultante se calentó suavemente agitando hasta que el sólido se disolvió. Después se añadió agua (94 ml) y se formó un precipitado. La suspensión resultante se calentó después (matraz de fondo redondo ahora equipado con un condensador de reflujo) (externa, 95 °C) hasta que el sólido se volvió a disolver. Se continuó calentando durante 5 minutos, antes de retirar la fuente de calor y se dejó enfriar agitando. El sólido resultante después se aisló mediante filtración y se lavó usando etanol absoluto: agua (50 ml, 1:1 v/v). La torta de filtrado resultante después se secó al aire con succión antes de secar a

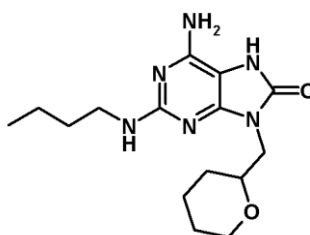
peso constante a vacío (50 °C) durante ~ 24 horas, esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,57 g).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

5 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 10,56 (1H, s), 7,77 (3H, s ancho), 3,87-3,78 (2H, m), 3,61-3,53 (2H, m), 3,34-3,26 (2H, m), 3,26-3,18 (2H, m), 2,09-1,94 (1H, m), 1,59-1,44 (4H, m superpuesto), 1,40-1,29 (2H, m), 1,29-1,14 (2H, m), 0,95-0,87 (3H, m).

Ejemplo 5: 6-Amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



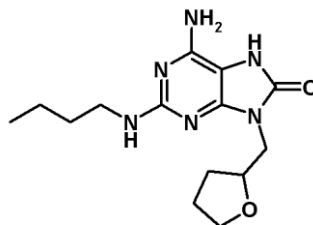
10 A una solución de N^2 -butil-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina en metanol seco (5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró a vacío y el producto se purificó
15 mediante MDAP. Esto proporcionó el compuesto del título 6 mg (más lento en MDAP).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

20 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 10,71 (1H, s), 7,91 (3H, s ancho), 3,79-3,85 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,26-3,38 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,53-1,59 (1H, m), 1,49-1,54 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,29-1,39 (2H, m), 1,12-1,25 (1H, m), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 6: 6-Amino-2-butilamino-9-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



25 A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (630 mg) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C

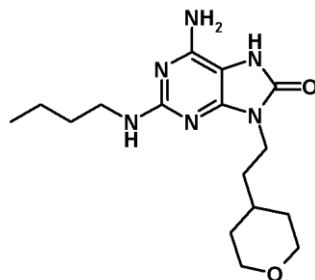
durante 1,5 horas y después se enfrió a 40 °C. Se añadió 2-(bromometil)tetrahydrofurano (156 µl) en una vez y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche y después a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se medio purificó mediante MDAP proporcionando una mezcla. A esta mezcla, en metanol seco (5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró a vacío y el producto se purificó mediante MDAP (isómero más lento). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg).

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 10,69 (1H, s), 7,82 (3H, s ancho), 4,18 (1H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,28 (2H, s), 1,76-1,92 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,52 (2H, m), 1,32 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 7: 6-Amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (100 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (158 mg) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a 50 °C. Se añadió una solución de 4-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-pirano (60 mg) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml) en una vez y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando un aceite viscoso amarillo (47mg) que se disolvió en metanol seco (4 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,8 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se

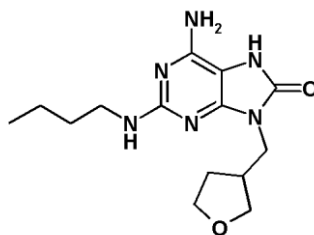
tomó en agua (5 ml) y el sólido se filtró y se secó a vacío (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido beige (23 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

5 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,78 (1H, s), 6,08-6,21 (3H, s ancho), 3,80 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,21 (2H, m), 3,16 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,36-1,49 (3H, m), 1,29 (2H, m), 1,13 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 8: 6-Amino-2-butilamino-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



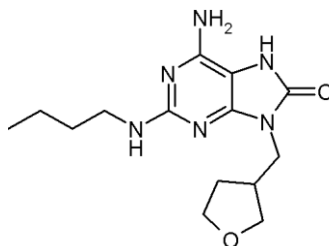
10 A una solución de sal del ácido trifluoroacético de N^2 -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (100 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (158 mg) en una vez. La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a 50 °C. Se añadió una solución de 3-(bromometil)tetrahidrofurano (52 mg) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml) en una vez y la
15 reacción se calentó a 50 °C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto se medio purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando un aceite amarillo (32mg) que se disolvió en metanol seco (3 ml) a
20 temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,6 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se tomó en agua (5 ml) y el sólido se filtró y se secó a vacío (60 °C) durante 15 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido
25 blanco (20 mg).

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,73 (1H, s), 6,17 (1H, m), 6,04 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,56-3,64 (4H, m), 3,53 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,69 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,46 (2H, m),
30 1,29 (2H, m), 0,87 (3H, t).

Ejemplo 8, procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-

furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

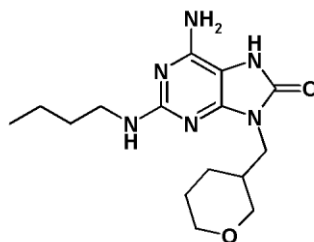
N^2 -Butil-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (98 mg) se disolvió en metanol (2 ml). A la solución resultante se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (controlado mediante CLEM) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción después se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite. A este aceite se añadió agua (2 ml) y metanol (2 ml). La solución resultante después se neutralizó usando solución 2 M de hidróxido sódico. Se añadió más agua (5 ml) cuando el producto precipitó (pH 4-5). El sólido blanco se aisló mediante filtración con succión y después se lavó con agua (5 ml). La torta de filtrado después se secó al aire con succión proporcionando (68 mg) que se disolvió en etanol (2 ml). A esta solución se añadió agua (2 ml) proporcionando un precipitado. La suspensión resultante se calentó (90 °C, externa) a reflujo proporcionando una solución. La solución resultante se sometió a reflujo durante algunos minutos antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente proporcionando un sólido blanco filamentosos. Este sólido se aisló mediante filtración con succión y los residuos se transfirieron usando agua (8 ml). La torta de filtrado se secó al aire con succión y después se secó a vacío a 50 °C durante 4 horas proporcionando un sólido blanco que después se transfirió a un vial y se secó más a 50 °C (16 horas) proporcionando 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,55 (1H, s ancho), 6,11-6,19 (1H, m), 5,95 (2H, s ancho), 3,80-3,70 (1H, m), 3,66-3,56 (4H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,16 (2H, q), 2,76-2,63 (1H, m), 1,91-1,80 (1H, m), 1,69-1,59 (1H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,36-1,22 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 9: 6-Amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



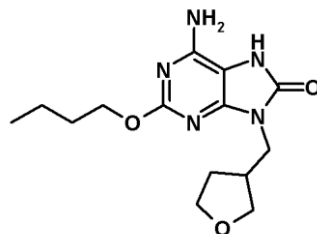
A una solución de *N*²-butil-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (45 mg) en metanol seco (3 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,7 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se tomó en agua (5 ml) y el sólido se filtró y se secó a vacío (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (25 mg).

EM calculado para (C₁₅H₂₄N₆O₂)⁺ = 320

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 321

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,59 (1H, s), 6,17 (1H, t), 5,90 (2H, t), 3,65 (2H, m), 3,42-3,67 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,10-3,20 (3H, m), 2,14 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,36-1,50 (3H, m), 1,30 (2H, m), 1,22 (1H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 10: 6-Amino-2-butoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (97 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se evaporó a presión reducida a sequedad. Se añadió agua (2 ml) y metanol (15 ml) al residuo y después se neutralizó mediante la adición de solución 2 N de hidróxido sódico. Lo anterior se evaporó a presión reducida casi a sequedad (quedaba una pequeña cantidad de agua) y el sólido obtenido de ese modo se filtró (se transfirió y se lavó el sólido con agua (2ml, 3 veces)). El sólido se secó con succión antes de secar más a vacío (50 °C) durante 2 horas. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg).

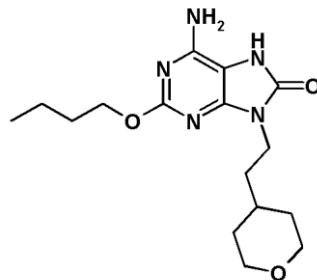
EM calculado para (C₁₄H₂₁N₅O₃)⁺ = 307

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 308

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,88 (1H, s), 6,42 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,75 (1H, m), 3,65-3,56 (4H, m superpuesto), 3,51 (1H, m), 2,68 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,66-1,57 (3H, m superpuesto), 1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 11: 6-Amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-

5 ona



2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina (0,11 g) se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se evaporó a presión reducida a sequedad. Se añadió agua (2 ml) y metanol (15 ml) al residuo y después se neutralizó mediante la adición de solución 2 N de hidróxido sódico. Lo anterior se evaporó a presión reducida casi a sequedad (quedaba una pequeña cantidad de agua) y el sólido obtenido de ese modo se filtró (se transfirió y se lavó el sólido con agua (3 ml)). El sólido se secó con succión antes de secar más a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (82 mg).

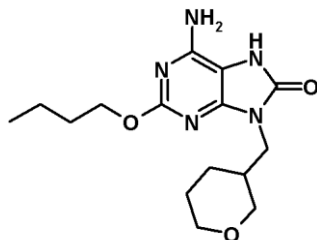
EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 336$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,84 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,79 (2H, dd), 3,70 (2H, d), 3,21 (2H, t), 1,70-1,53 (6H, m superpuesto), 1,46-1,32 (3H, m superpuesto), 1,14 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 12: 6-Amino-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-

20 ona



2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (105 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se evaporó a presión reducida a sequedad. Se añadió agua

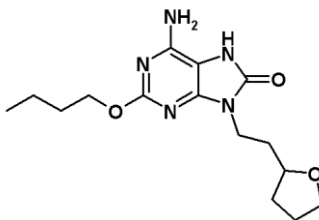
(2 ml) y metanol (15 ml) al residuo y después se neutralizó mediante la adición de solución 2 N de hidróxido sódico. Lo anterior se evaporó a presión reducida casi a sequedad (quedaba una pequeña cantidad de agua) y el sólido obtenido de ese modo se eliminó por filtración con succión (se transfirió y se lavó con agua (2 ml, 3 veces)). El sólido se secó con succión antes de secar adicionalmente a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71,5 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 9,85 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,65 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 2,02 (1H, m), 1,69-1,56 (4H, m superpuesto), 1,45-1,32 (3H, m superpuesto), 1,21 (1H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 13: 6-Amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina (122 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico 2 N (2,2 ml) después los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. Se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico 2 N y el pH se volvió a ajustar a 7-8 con hidrogenocarbonato sódico saturado. El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, con un rendimiento de 65mg.

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,83 (1H, s), 6,39 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,72 (4H, m), 3,56 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,64 (2H, m), 1,38 (3H, m), 1,91 (3H, t).

Se resolvieron 25 mg de esta mezcla de enantiómeros mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AS de 2 x 25 cm eluida con heptano:etanol 7:3 con un caudal de 15 ml/minuto durante 30 minutos proporcionando el Ejemplo 13 Isómero 1 (9,9 mg) y el Ejemplo 13 Isómero 2 (10,8 mg).

Ejemplo 13 Isómero 1: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 7:3 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 30 minutos): $t_{RET} = 10,8$ minutos.

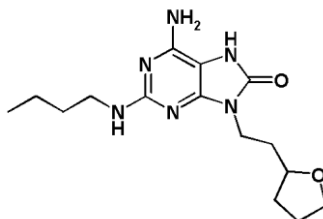
CLEM (Procedimiento A): $t_{RET} = 2,78$ minutos; $MH^+ = 322$

Ejemplo 13 Isómero 2: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 7:3 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 30 minutos): $t_{\text{RET}} = 15,8$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,78$ minutos; $\text{MH}^+ = 322$

Ejemplo 14: 6-Amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-

5 ona



10 N^2 -Butil-8-metoxi-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina (107 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1 ml). Después de 4 h los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se tomó en agua y se basificó con hidróxido sódico 2 N. Se añadieron unas pocas gotas de ácido clorhídrico 2 N y el pH se ajustó a 7-8 mediante adición de hidrogenocarbonato sódico saturado. El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, con un rendimiento de 101 mg.

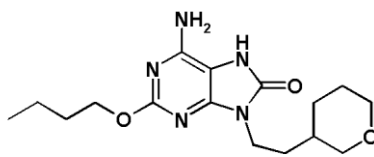
EM calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 320$

15 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 321$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,51 (1H, s), 6,17 (1H, m), 5,94 (2H, s), 3,77-3,53 (5H, m), 3,16 (2H, m), 1,96 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,51-1,24 (5H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 15: 6-Amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-

ona



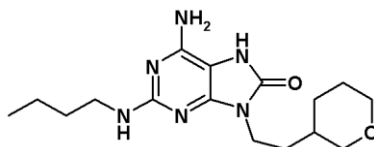
20 2-Butoxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina (108 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se inactivó con agua, después se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado, y precipitó un sólido. Este se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se trató con metanol caliente y se filtró después de dejar enfriar proporcionando 66 mg del compuesto del título.

EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 336$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,85 (1H, s), 6,40 (2H, s ancho), 4,15 (2H, t), 3,79 (1H, m), 3,68 (3H, m), 3,25 (1H, m), 2,99 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,58-1,34 (7H, m), 1,14 (1H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 16: 6-Amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



N^2 -Butil-8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina (138 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1 ml). Después de 4 h la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se inactivó con agua después se basificó con hidrogenocarbonato sódico saturado. El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó proporcionando el compuesto del título, con un rendimiento de 105 mg.

EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 335$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,52 (1H, s), 6,14 (1H, t), 5,94 (2H, s ancho), 3,78 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,98 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,57-1,36 (7H, m), 1,29 (2H, m), 1,12 (1H, m), 0,88 (3H, t).

Una muestra de esta mezcla de enantiómeros se resolvió mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AS de 2 x 25 cm eluida con heptano:etanol 85 : 15 con un caudal de 15 ml/minuto durante 60 minutos proporcionando el Ejemplo 16 Isómero 1 (7,6 mg) y el Ejemplo 16 Isómero 2 (7,5 mg).

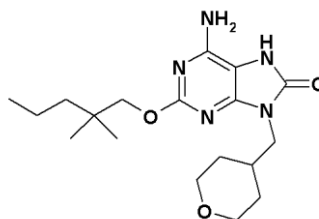
Ejemplo 16 Isómero 1: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 85:15 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 40 minutos): $t_{\text{RET}} = 24,2$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,51$ minutos; $\text{MH}^+ = 335$

Ejemplo 16 Isómero 2: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 85:15 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 40 minutos): $t_{\text{RET}} = 29,0$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,51$ minutos; $\text{MH}^+ = 335$

Ejemplo 17: 6-Amino-2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



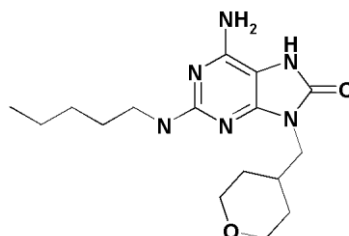
A una solución de 2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (116 mg) en MeOH seco (14,5 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,48 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó a pH 7 con solución 2 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanquecino. El sólido se trituró con agua (30 ml) y se filtró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (76 mg).

EM calculado para $(C_{18}H_{29}N_5O_3)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 364$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,86 (1H, s), 6,42 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,81 (2H, d ancho), 3,60-3,52 (2H, m), 3,29-3,15 (2H, m), 2,10-1,96 (1H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 1,31-1,16 (6H, m), 0,96-0,81 (9H, m).

Ejemplo 18: 6-Amino-2-(pentilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



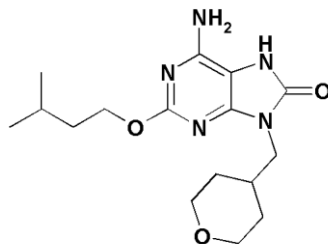
A una solución de 8-metoxi- N^2 -pentil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (140 mg) en MeOH seco (15,7 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,65 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se neutralizó con solución 2 M de hidróxido sódico. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se tomó en agua (20 ml). La mezcla se filtró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido blanquecino.

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,55 (1H, s), 6,19 (1H, s), 5,96 (2H, s), 3,81 (2H, d), 3,50 (2H, d), 3,27-3,07 (4H, m), 2,10-1,96 (1H, m), 1,55-1,37 (4H, m), 1,35-1,13 (6H, m), 0,92-0,79 (3H, m).

Ejemplo 19: 6-Amino-2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-

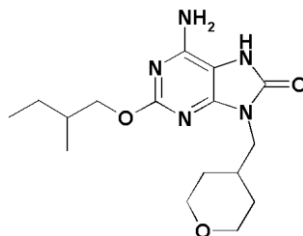
purin-8-ona

A una solución de 2-[(3-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (52 mg) en MeOH seco (5,7 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,971 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó a pH 7 con solución 2 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanco. El sólido se lavó con agua (20 ml) y se filtró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (31 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,86 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,18 (2H, t), 3,81 (2H, dd), 3,55 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,09-1,95 (1H, m), 1,78-1,64 (1H, m), 1,61-1,51 (2H, m), 1,49-1,40 (2H, m), 1,29-1,15 (2H, m), 0,91 (6H, d).

Ejemplo 20: 6-Amino-2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-[(2-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (41 mg) en MeOH seco (4,5 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,766 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó con solución 2 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo blanco resultante se tomó en agua (20 ml) y se filtró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (20 mg).

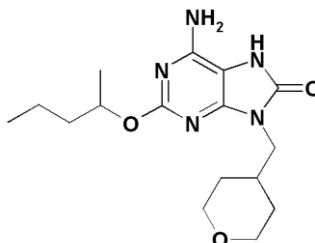
EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,88 (1H, ancho), 6,41 (2H, s), 4,08-4,00 (1H, m), 3,97-3,90 (1H, m), 3,85-3,76 (2H, m), 3,56 (2H, d), 3,22 (2H, t), 2,10-1,95 (1H, m), 1,82-1,68 (1H, m),

1,50-1,39 (3H, m), 1,29-1,12 (3H, m), 0,97-0,84 (6H, m).

Ejemplo 21: 6-Amino-2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



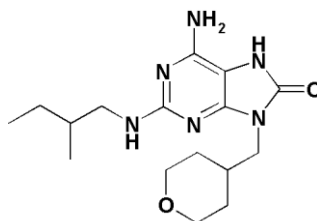
5 A una solución de 2-[(1-metilbutil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (92 mg) en MeOH seco (9,9 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó a pH 7 con solución 2 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanquecino. El sólido se trituró con agua (30 ml) y se filtró a presión reducida proporcionando
10 el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (55 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,84 (1H, s), 6,36 (2H, s), 5,04-4,94 (1H, m), 3,86-3,76 (2H, m), 3,53 (2H, d), 3,21 (2H, t), 2,08-1,96 (1H, m), 1,68-1,55 (1H, m), 1,53-1,14 (10H, m), 0,92-
15 0,83 (3H, m).

Ejemplo 22: 6-Amino-2-[(2-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Una mezcla de 2-cloro-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (40
20 mg) en 2-metil-1-butilamina (117 mg) se calentó en un microondas a 170 °C durante 15 minutos. La mezcla se concentró a vacío proporcionando un residuo oleoso verde que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (9 mg).

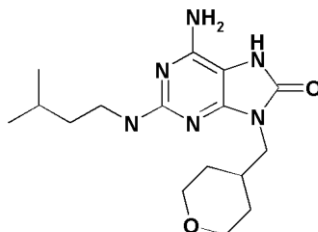
25 EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,60 (1H, ancho), 6,18 (1H, t), 5,95 (2H, ancho), 3,86-3,77

(2H, m), 3,50 (2H, d), 3,27-3,09 (3H, m), 3,00-2,89 (1H, m), 2,11-1,98 (1H, m), 1,67-1,55 (1H, m), 1,49-1,33 (3H, m), 1,28-1,02 (3H, m), 0,91-0,80 (6H, m).

Ejemplo 23: 6-amino-2-[(3-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

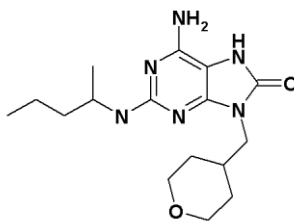
Una mezcla de 2-cloro-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (45 mg) en 3-metil-1-butilamina (0,234 ml) se calentó en un microondas a 170 °C durante 10 minutos. La mezcla se concentró a vacío proporcionando un residuo oleoso verde. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 (ISCO) usando agua (0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,61 (1H, s), 6,12 (1H, t), 5,97 (2H, s), 3,86-3,77 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,27-3,14 (4H, m), 2,13-1,95 (1H, m), 1,68-1,12 (7H, m), 0,96-0,79 (6H, m).

Ejemplo 24: 6-Amino-2-[(1-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



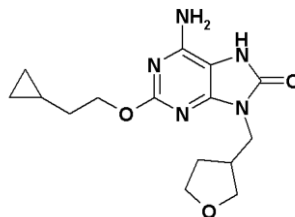
A una solución de 2-cloro-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (40 mg) en etilenglicol (1,5 ml) se añadió 2-aminopentano (0,16 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 170 °C durante 2 x 30 minutos. Se añadió otra porción de 2-aminopentano (0,08 ml) y la reacción se calentó en un microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla se tomó en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un residuo marrón. Esto se tomó en DCM y se concentró en un horno a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (18 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,56 (1H, ancho), 5,93 (2H, s), 5,88 (1H, d), 3,85-3,76 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,26-3,14 (2H, m), 2,09-1,97 (1H, m), 1,54-1,12 (9H, m), 1,05 (3H, d), 0,91-0,82 (3H, m).

5 Ejemplo 25: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



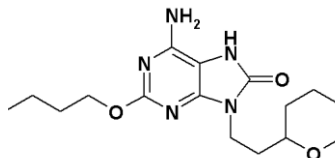
A una solución de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-metoxi-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (103,8 mg) en metanol (5 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y la
10 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se evaporó a presión reducida proporcionando una goma. Se añadió agua (3 ml) proporcionando un sólido blanco. La mezcla se ajustó a pH 7 añadiendo una solución 2 N de hidróxido sódico y el sólido blanco se eliminó por filtración con succión, después se lavó con unas pocas gotas de MeOH. El material se secó al aire con succión, después en un horno a vacío (50 °C) proporcionando el
15 compuesto del título en forma de un sólido blanco (77 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{21}N_5O_3)^+ = 319$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 320$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,89 (1H, s), 6,44 (2H, s), 4,19 (2H t), 3,80-3,72 (1H, m), 3,69-3,56 (4H, m), 3,55-3,49 (1H, m), 2,75-2,63 (1H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 1,68-1,53 (3H, m), 0,83-
20 0,72 (1H, m), 0,47-0,37 (2H, m), 0,13-0,06 (2H, m).

Ejemplo 26: 6-Amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Una solución de 2-butiloxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina
25 (88 mg) en metanol (2 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml) durante 1 h. La reacción se evaporó y el residuo se trató con agua, después se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (78,1 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_3)^+ = 335$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 336$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,80 (1H, s), 6,37 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,87-3,62 (3H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 1,80-1,50 (6H, m), 1,48-1,31 (5H, m), 1,23-1,10 (1H, m), 0,91 (3H, t).

5 Se resolvieron 24 mg de esta mezcla de enantiómeros mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 2 x 25 cm eluyendo con heptano:etanol 90:10 con un caudal de 15 ml/minuto durante 40 minutos proporcionando el Ejemplo 26 Isómero 1 (12,2 mg) y el Ejemplo 26 Isómero 2 (9,4 mg).

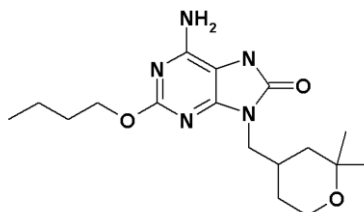
10 Ejemplo 26 Isómero 1: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 90:10 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 30 minutos): $t_{RET} = 12,3$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{RET} = 2,97$ minutos; $MH^+ = 336$

Ejemplo 26 Isómero 2: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 90 : 10 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 30 minutos): $t_{RET} = 15,4$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{RET} = 2,97$ minutos; $MH^+ = 336$

15 Ejemplo 27: 6-Amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Una solución de 2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (161 mg) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml) durante 1 h. La reacción se evaporó y el residuo se trató con agua, después se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (122 mg).

EM calculado para $(C_{17}H_{27}N_5O_3)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 350$

25 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,85 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,21-4,10 (2H, m), 3,62-3,42 (4H, m), 2,27-2,14 (1H, m), 1,69-1,59 (2H, m), 1,46-1,33 (4H, m), 1,14-0,98 (8H, m), 0,95-0,88 (3H, m).

30 Una muestra de esta mezcla de enantiómeros se resolvió mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AS de 2 x 25 cm eluyendo con heptano:etanol 95:5 con un caudal de 15 ml/minuto durante 60 minutos proporcionando el Ejemplo 27 Isómero 1 (9,07 mg) y el Ejemplo 27 Isómero 2 (7,7 mg).

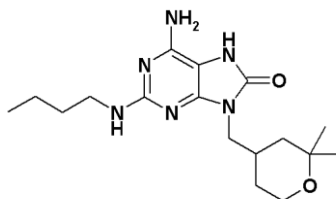
Ejemplo 27 Isómero 1: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 95:5 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 40 minutos): $t_{\text{RET}} = 18,6$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

Ejemplo 27 Isómero 2: HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AS de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol 95:5 eluyendo a 1 ml/minuto, ciclo de 40 minutos): $t_{\text{RET}} = 23,5$ minutos.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,81$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

Ejemplo 28: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



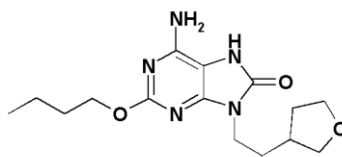
Una solución de N^2 -butil-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (73 mg) en MeOH (2 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó durante 4 h. La reacción se evaporó y el residuo se trató con agua, después se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se volvió a precipitar a partir de éter/ nafta proporcionando el compuesto del título (37 mg).

EM calculado para $(\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 348$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 349$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,54 (1H, s), 6,17 (1H, t ancho), 5,95 (2H, ancho), 3,62-3,54 (1H, m), 3,52-3,39 (3H, m), 3,23-3,12 (2H, m), 2,29-2,14 (1H, m), 1,52-1,37 (4H, m), 1,36-1,23 (2H, m), 1,14-0,95 (8H, m), 0,92-0,83 (3H, m).

Ejemplo 29: 6-Amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



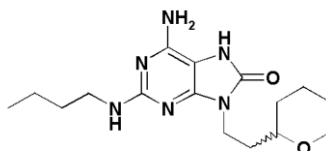
Una solución de 2-butiloxi-8-metoxi-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-9H-purin-6-amina (102 mg) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml) durante 1,5 h. La reacción se evaporó y el residuo se trató con agua, después se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (65 mg).

EM calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 321$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 322$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,86 (1H, s), 6,41 (2H, s), 4,19-4,09 (2H, m), 3,83-3,53 (5H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 2,12-1,94 (2H, m), 1,77-1,58 (4H, m), 1,51-1,31 (3H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 30: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



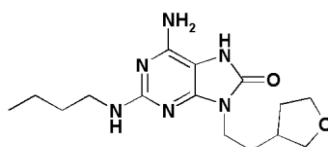
Una solución de N^2 -butil-8-(metoxi)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-2,6-diamina (54 mg) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4 N en dioxina (0,5 ml) y reposó durante 1,5 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se trató con agua y se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El material precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, con un rendimiento de 22,5 mg.

EM calculado para $(C_{16}H_{26}N_6O_2)^+ = 334$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 335$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,49 (1H, s), 6,14 (1H, m), 5,93 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,78-3,58 (2H, m), 3,34-3,12 (4H, m), 1,79-1,10 (12H, m), 0,87 (3H, t).

Ejemplo 31: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



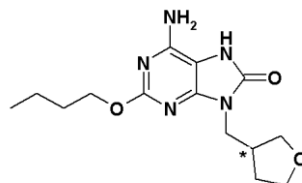
Una solución de N^2 -butil-8-(metoxi)-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-9H-purin-2,6-diamina (181 mg) en metanol (1 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml) durante 1,5 h. La reacción se evaporó y el residuo se trató con agua, después se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (111 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,54 (1H, s), 6,17 (1H, t ancho), 5,97 (2H, s), 3,79 (1H, m), 3,74-3,54 (4H, m), 3,18 (3H, m), 2,02 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,45 (3H, m), 1,28 (2H, m), 0,87 (3H, t).

Ejemplo 32: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Isómero 1Ejemplo 32 (Isómero 1):

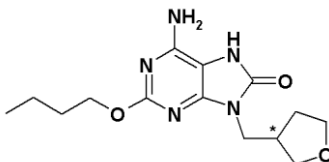
2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (isómero 1, 176 mg) se suspendió en metanol (2 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La solución transparente resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con agua y se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título rendimiento de 145 mg.

EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_3)^+ = 307$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 308$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 9,88 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,76 (1H, m), 3,68-3,57 (4H, m), 3,52 (1H, m), 2,69 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,64 (3H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 32, procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Isómero 1)



2-(Butiloxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 1, 1,54 g) se suspendió en metanol (20 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml) con agitación, proporcionando una solución transparente. Después de 6,5 h, los disolventes se evaporaron a volumen reducido y se añadió agua agitando, seguida de neutralización con bicarbonato sódico saturado. El sólido blanquecino resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, con un rendimiento de 1,26 g. Este material se añadió en porciones a metanol en ebullición (130 ml), añadiendo otros 20 ml de metanol. La suspensión se filtró, y el sólido se trató con metanol hirviendo (20 ml) y se añadió al filtrado. Esto volvió a hervirse, después se dejó enfriar agitando y un sólido blanco cristalizó. Este se filtró, se lavó con metanol y se secó, proporcionando el compuesto del título rendimiento de 932 mg.

EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_3)^+ = 307$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 308$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,89 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,81-3,72 (1H, m),

3,70-3,55 (4H, m), 3,55-3,48 (1H, m), 2,75-2,64 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,70-1,58 (3H, m), 1,45-1,33 (2H, m), 0,96-0,88 (3H, q).

Ejemplo 33: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2:

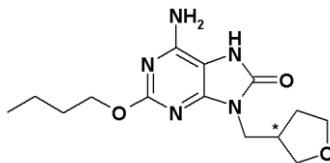
5 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 2, 178 mg) se suspendió en metanol (2 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La solución transparente resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con agua y se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (isómero 2), con un rendimiento de 72 mg (bajo debido a pérdidas mecánicas).

EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_3)^+ = 307$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 308$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 9,88 (1H, s), 6,42 (2H, s), 4,15 (2H, t), 3,76 (1H, m), 3,68-3,57 (4H, m), 3,52 (1H, m), 2,69 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,64 (3H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t).

15 Ejemplo 33, procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Isómero 2)



20 2-(Butiloxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (Isómero 2, 1,96 g) se suspendió en metanol (20 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) agitando proporcionando una solución transparente. Después de 1,5 h, los disolventes se evaporaron a volumen reducido y se añadió agua agitando, seguido de neutralización con bicarbonato sódico saturado. El sólido blanquecino resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, con un rendimiento de 1,73 g. Los intentos iniciales de recrystallizar a partir de metanol o etanol no tuvieron éxito. El material recuperado se disolvió en ácido acético glacial (10 ml) calentando pero precipitó inmediatamente al añadir agua (10 ml). La adición además de ácido acético (4 ml) y el calentamiento proporcionó una solución transparente, a partir de la que el producto cristalizó al dejar enfriar. El sólido se filtró, se lavó y se secó, con un rendimiento de 1,06 g (Cosecha 1). Se obtuvo una segunda cosecha a partir del filtrado al reposar, con un rendimiento de 460 mg, que se disolvió en hidróxido sódico y precipitó mediante la adición de

25

30 ácido acético y después el sólido recuperado se calentó en metanol (20 ml) con más adiciones de metanol (15 ml) a la mezcla en ebullición proporcionando una solución turbia, que se dejó enfriar. El sólido resultante se eliminó por filtración, con un rendimiento de 257 mg. Esto se

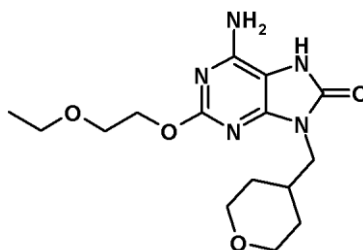
combinó con el primer lote de sólido (Cosecha 1) y se añadió en porciones a metanol hirviendo (130 ml) proporcionando una solución ligeramente turbia. Al dejar enfriar agitando, cristalizó un sólido blanco que se eliminó por filtración, se lavó con metanol y se secó, proporcionando el compuesto del título rendimiento de 1,02 g.

5 EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_3)^+ = 307$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 308$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,89 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,81-3,72 (1H, m), 3,70-3,55 (4H, m), 3,55-3,48 (1H, m), 2,75-2,64 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,70-1,58 (3H, m), 1,45-1,33 (2H, m), 0,96-0,88 (3H, q).

10 Ejemplo 34: 6-Amino-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



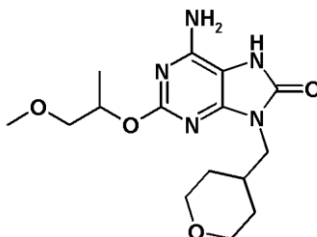
A una solución de 2-(2-etoxietoxi)-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-
 15 amina (240 mg) en metanol seco (10 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (4,0 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se tomó en agua (15 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua (2x5 ml). El sólido se secó a vacío (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (129 mg).

20 EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_4)^+ = 337$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 338$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,92 (1H, s), 6,44 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,81 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,55 (2H, d), 3,47 (2H, q), 3,22 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,22 (2H, m), 1,12 (3H, t).

25 Ejemplo 35: 6-Amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



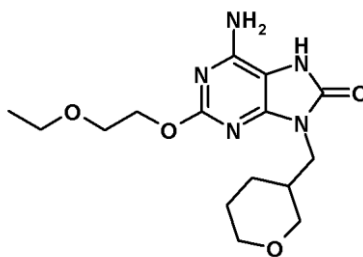
A una solución de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (260 mg) en metanol seco (10 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (4,0 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío. El residuo se tomó en agua (15 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua (2x5 ml). El sólido se secó a vacío (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (70 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_4)^+ = 337$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 338$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,89 (1H, s), 6,41 (2H, s ancho), 5,13 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,55 (2H, d), 3,43 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,22 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,46 (2H, m), 1,24 (2H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 36: 6-Amino-2-[[2-(etilo)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 2-(2-etoxietoxi)-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (245 mg) en metanol seco (10 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (4,0 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando un sólido blanco. Esto se tomó en agua (15 ml) y se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico. El sólido se filtró y se secó en la rotovapor (60

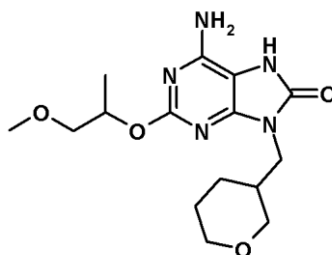
°C) durante 30 minutos (90 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_4)^+ = 337$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 338$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,90 (1H, s), 6,45 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,70-3,61 (5H, m),
 5 3,55 (1H, m), 3,47 (2H, q), 3,30 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,40 (1H, m),
 1,22 (1H, m), 1,11 (3H, t).

Ejemplo 37: 6-Amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



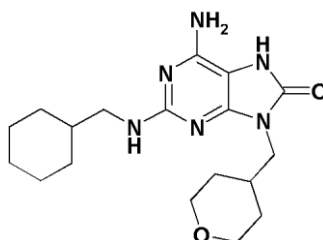
10 A una solución de 2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina (290 mg) en metanol seco (12 ml) a temperatura ambiente y en
 atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (5,0 ml). La
 reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a
 vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando
 15 agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico)
 como eluyente (10-45%) proporcionando un sólido blanco. Esto se tomó en agua (15 ml) y se
 neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico. El sólido se filtró y se
 secó en la rotovapor (60 °C) durante 30 minutos (50 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{23}N_5O_4)^+ = 337$

20 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 338$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,90 (1H, s), 6,43 (2H, s), 5,12 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,55
 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,16 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,63
 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,23 (1H, m), 1,20 (3H, t).

25 Ejemplo 38: 6-Amino-2-[(ciclohexilmetil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



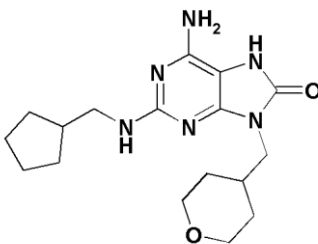
A una solución de 8-bromo-*N*²-(ciclohexilmetil)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (110 mg) en n-butanol seco (1,5 ml) se añadió ácido clorhídrico al 37% (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100 °C durante seis horas. La reacción se concentró a vacío, se tomó en agua (5 ml) y se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico. El precipitado blanco resultante se filtró. Este se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando un sólido blanco (20 mg).

EM calculado para (C₁₈H₂₈N₆O₂)⁺ = 360

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 361

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,59 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,97 (2H, s), 3,81 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,21 (2H, m), 3,01 (2H, m), 2,04 (1H, m), 1,74-1,54 (5H, m), 1,52 (1H, m), 1,44 (2H, m), 1,28-1,04 (5H, m), 0,84 (2H, m).

Ejemplo 39: 6-Amino-2-[(ciclopentilmetil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



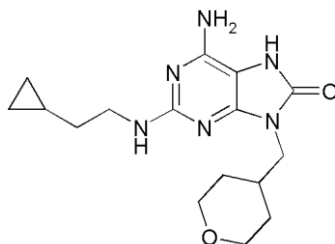
A una solución de 8-bromo-*N*²-(ciclopentilmetil)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (40 mg) en n-butanol seco (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico al 37% (1,5 ml) en una vez y a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100 °C durante treinta minutos. La reacción se concentró a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico)-acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg).

EM calculado para (C₁₇H₂₆N₆O₂)⁺ = 346

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 347

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,55 (1H, s), 6,19 (1H, s), 5,95 (2H, s), 3,81 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,21 (2H, m), 3,10 (2H, t), 2,13 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,69-1,59 (2H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 1,50-1,40 (4H, m), 1,21 (4H, m).

Ejemplo 40: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-amina (550 mg) en etilenglicol seco (27 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-ciclopropiletilamina (740 mg). La reacción se calentó a 120 °C toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Esto proporcionó un aceite marrón viscoso (580 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de este aceite (580 mg) en cloroformo seco (6,5 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (320 mg) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron a vacío. Esto proporcionó un aceite marrón claro que se disolvió en metanol seco (5 ml) y a temperatura ambiente se añadió una solución de metóxido sódico (25% en peso en metanol, 1,3 ml). La reacción se calentó a 60 °C, con un condensador unido, toda la noche. La reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo naranja resultante se tomó en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2x15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. A este material en metanol seco (3,5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (0,35 ml) en una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a vacío. Esto se tomó en éter dietílico y se trituró proporcionando un sólido marrón (227 mg). A una solución de este sólido (160 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1,5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (240 mg). La reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a 50 °C. Se añadió 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (59 µl) y la reacción se calentó a 50 °C toda la noche. Se añadió una cantidad adicional de 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (29 µl) y la reacción se calentó a 70 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%). El aceite viscoso transparente resultante (50 mg) se disolvió en metanol seco (1,8 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió cloruro de hidrógeno 4,0

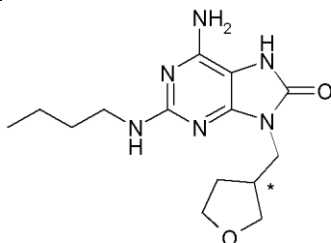
M en 1,4-dioxano (0,8 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 y se concentró a vacío. El residuo blanco se tomó en agua (15 ml) y el sólido se filtró. El sólido se secó a vacío (60 °C) durante 30 minutos. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido beige (33 mg).

EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 332$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 333$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,55 (1H, s), 6,16 (1H, s), 5,97 (2H, s), 3,81 (2H, m), 3,50 (2H, d), 3,21 (4H, m), 2,03 (1H, m), 1,40 (4H, m), 1,21 (2H, m), 0,69 (1H, m), 0,38 (2H, m), 0,03 (2H, m).

Ejemplo 41 y Ejemplo 42: Isómeros de 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Los enantiómeros de 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona se separaron mediante cromatografía quiral (Chiralpak AS) usando heptano-IPA (que contenía 0,15% de trietilamina) como eluyente (20%). De ese modo 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona racémica (700 mg) proporcionó ambos enantiómeros en forma de líquidos amarillo/naranja. Estos se trituraron con agua (15 ml) proporcionando blancos blanquecinos, que se filtraron y se secaron en una rotovapor (60 °C) durante 15 minutos. Esto proporcionó el Enantiómero 1 (163 mg) y el Enantiómero 2 (145 mg), ambos contenían algo de trietilamina. Estos se purificaron adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el isómero 1 (40 mg) en forma de un sólido blanco y el isómero 2 (55 mg) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 41 (Isómero 1):

EM calculado para $(\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2)^+ = 306$

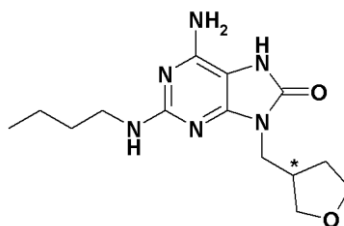
EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 307$

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9,67 (1H, s), 6,43 (1H, m), 6,21 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,61 (4H, m), 3,53 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,68 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 42 (Isómero 2):EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$ EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,69 (1H, s), 6,44 (1H, m), 6,22 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,61 (4H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,68 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 41 procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1



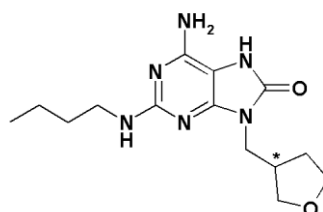
A una solución de *N*²-butil-8-(metoxi)-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-9H-purin-2,6-diamina, Isómero 1 (2,79 g) en metanol seco (100 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (28 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un residuo blanquecino. El residuo se tomó en agua (30 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua (15 ml). El sólido beige se secó en una rotovapor (60 °C) durante 30 minutos. Esto se cristalizó a partir de agua/etanol (1:1, 35 ml) proporcionando un sólido blanco (1,3 g). Este era solo parcialmente cristalino. La recristalización de este compuesto con agua/etanol (1:1, 80 ml) proporcionó un sólido blanquecino que se secó en la rotovapor (60 °C) durante 1 hora (1,2 g, 100% de e.e.).

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,57 (1H, s), 6,18 (1H, m), 5,97 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,64-3,56 (4H, m), 3,52 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,69 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,46 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 42 procedimiento alternativo: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2



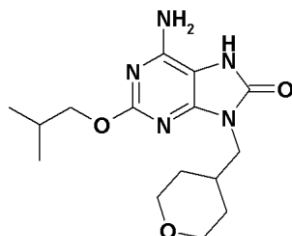
A una solución de *N*²-butil-8-(metoxi)-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-9H-purin-2,6-diamina, Isómero 2 (3 g) en metanol seco (100 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (30 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un residuo blanquecino. El residuo se tomó en agua (30 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua (15 ml). El sólido beige se secó en una rotovapor (60 °C) durante 30 minutos. Este se recrystalizó a partir de agua/etanol (1:1, 40 ml) proporcionando un sólido blanco (1,5 g). Este era solo parcialmente cristalino. La recrystalización de este compuesto con agua/etanol (1:1, 80 ml) proporcionó un sólido blanquecino que se secó en la rotovapor (60 °C) durante 1 hora (1,3 g). Este era solo parcialmente cristalino. Se repitió recrystalización de este compuesto con agua/etanol (1:1, 80 ml) que proporcionó un sólido blanquecino que se secó en la rotovapor (60 °C) durante 1 hora (1,3 g, 91% de e.e.).

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,57 (1H, s), 6,19 (1H, m), 5,97 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,67-3,48 (5H, m), 3,16 (2H, m), 2,68 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,46 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,87 (3H, t).

Ejemplo 43: 6-Amino-2-[(2-metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



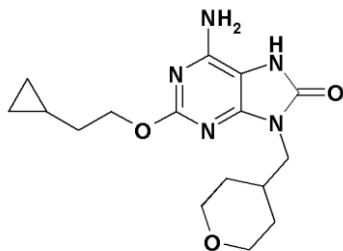
8-Bromo-2-[(2-metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (100 mg) en n-butanol (2 ml) se sometió a reflujo con ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a 100 °C (temperatura externa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a sequedad. A la mezcla de reacción después se añadió un volumen pequeño de agua y un volumen equivalente de metanol, proporcionando una suspensión que después se neutralizó a mediante la adición de hidróxido sódico 2 M (a partir de pH ~3 a 7). Esta después se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido beige que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (20-60%). Esto proporcionó el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,95 (1H, s), 6,50 (2H, s ancho), 3,96-3,92 (2H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,57-3,55 (2H, m, [superpuesto por el agua]), 3,27-3,18 (2H, m), 2,09-1,92 (2H, m), 1,50-1,42 (2H, m), 1,29-1,15 (2H, m), 0,98-0,92 (6H, m).

EM calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 321$

5 EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 322$

Ejemplo 44: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



2-[(2-Ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina

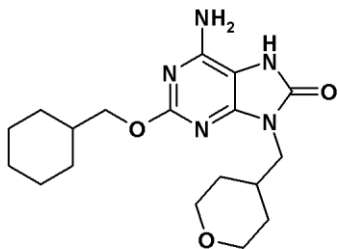
10 (0,1259 g) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido que después se suspendió en agua (1 ml) y una pequeña cantidad de metanol (2-3 ml). Esto después se neutralizó (a pH 7) mediante la adición de hidróxido sódico 2 N. La suspensión se evaporó casi a sequedad a presión
15 reducida y después se suspendió el sólido en agua (3 ml). El sólido se eliminó por filtración con succión y se lavó con unas pocas gotas de metanol antes de secarse al aire con succión. Este material después se secó a peso constante a vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título (94 mg).

20 RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,87 (1H, s), 6,42 (2H, s), 4,25-4,16 (2H, m), 3,86-3,78 (2H, m), 3,59-3,53 (2H, m), 3,27-3,18 (2H, m) 2,09-1,96 (1H, m), 1,61-1,53 (2H, m) 1,50-1,41 (2H, m), 1,29-1,14 (2H, m), 0,82-0,72 (1H, m), 0,45-0,39 (2H, m) 0,13-0,07 (2H, m).

CLEM HE101125-2 EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 333$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 334$

25 Ejemplo 45: 6-Amino-2-[(ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



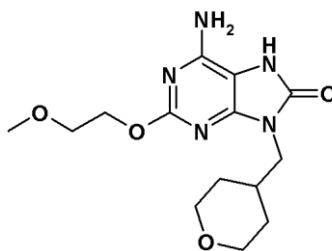
2-[(Ciclohexilmetil)oxi]-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (RS105369-181A2) (0,1657 g) se disolvió en metanol (5 ml) y después se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción después se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido que después se suspendió en agua (1 ml) y metanol (~2 -3 ml) antes de neutralizarse (a pH 7) mediante la adición de hidróxido sódico 2 N. La mezcla resultante se evaporó casi a sequedad antes de suspenderse en agua (3 ml) y el sólido se eliminó por filtración con succión. Este sólido después se lavó con unas pocas gotas de metanol y después se secó al aire con succión antes de finalmente secar a peso constante a vacío a 50 °C. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (134 mg).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,86 (1H, s), 6,41 (2H, s), 3,99-3,93 (2H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,59-3,52 (2H, m), 3,27-3,18 (2H, m), 2,09-1,96 (1H, m), 1,79-1,60 (6H, m superpuesto), 1,50-1,41 (2H, m), 1,29-1,09 (5H, m superpuesto), 1,06-0,93 (2H, m).

EM calculado para $(\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 361$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$

Ejemplo 46: 6-Amino-2-{[2-(metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



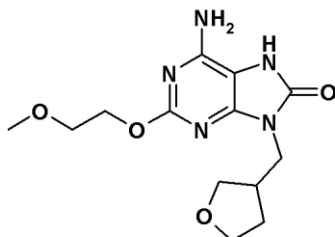
8-(Metoxi)-2-{[2-(metoxi)etil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (0,1434 g) se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido, que se suspendió en agua (1 ml) y metanol (2-3 ml) antes de añadir hidróxido sódico 2 N para neutralizar (a pH 7). Después de evaporar la suspensión casi a sequedad a presión reducida, el sólido se suspendió en agua (3 ml) y se filtró con succión y después se lavó con unas pocas gotas de metanol. Este sólido se secó a peso constante a vacío a 50 °C después de secarse inicialmente al aire con succión. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg).

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,89 (1H, s), 6,44 (2H, s ancho), 4,30-4,22 (2H, m) 3,86-3,77 (2H, m), 3,65-3,87 (4H, m superpuesto), 3,29 (3H, s), 3,27-3,17 (2H, m), 2,10-1,96 (1H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 1,29-1,15 (2H, m).

EM calculado para $(C_{14}H_{21}N_5O_4)^+ = 323$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 324$

Ejemplo 47: 6-Amino-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

8-(Metoxi)-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (0,1233 g) se disolvió en metanol (5 ml). A esta solución se añadió hidrógeno dioxano 4 N (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida proporcionando una goma. A este material se añadió agua (3 ml) proporcionando una solución, que después se neutralizó (a pH 7) usando hidróxido sódico 2 N. Esto proporcionó un sólido blanco que se filtró con succión y después se lavó con unas pocas gotas de metanol. El sólido después se secó al aire con succión antes de secar a vacío a 50 °C durante 2 horas. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg).

10

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 9,92 (1H, s), 6,46 (2H, s), 4,29-4,23 (2H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,69-3,56 (6H, m superpuesto), 3,55-3,48 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,75-2,63 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,68-1,58 (1H, m).

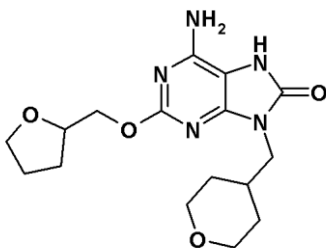
15

EM calculado para $(C_{13}H_{19}N_5O_4)^+ = 309$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 310$

Ejemplo 48: 6-Amino-2-[(tetrahydro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20



8-(Metoxi)-2-[(tetrahydro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (0,1500 g) se disolvió en metanol (10 ml). A esta solución se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y después se añadió agua (3 ml) y metanol (3 ml) al residuo proporcionando una suspensión finamente

25

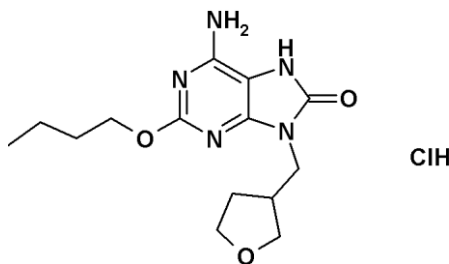
fraccionada. Esto se neutralizó (a pH 7) mediante la adición de hidróxido sódico 2 N y después se evaporó a presión reducida a sequedad. Después se añadió agua (3 ml) al residuo y la suspensión de sólido blanco resultante se aisló mediante filtración con succión. El sólido se lavó con metanol (1 ml) y después se secó al aire con succión. El sólido después se secó adicionalmente a peso constante a vacío a 50 °C (~ 1 hora). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1130 g)

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 9,88 (1H, s), 6,44 (2H, s), 4,15-4,06 (3H, m superpuesto + s), 3,86-3,73 (3H, m superpuesto), 3,69-3,62 (1H, m), 3,59-3,53 (2H, m), 3,28-3,15 (2H, m), 2,10-1,76 (4H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,50-1,41 (2H, m), 1,29-1,16 (2H, m).

EM calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4)^+ = 349$

EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 350$

Ejemplo 49: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona sal clorhidrato



A 6-Amino-2-(propiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (52,6 mg) se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La solución resultante se evaporó a presión reducida (después de 5 minutos) proporcionando una goma incolora que contenía algunos cristales. A este material se añadió éter dietílico para triturar el 1,4-dioxano, proporcionando un sólido fluido al raspar. Después, la evaporación a sequedad a presión reducida durante 2 horas (baño maría a 50 °C, vacío mínimo ~ 38 mbar) proporcionó el compuesto del título (61 mg) un sólido blanquecino fluido.

RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 10,37 (1H, s), 6,88 (1H, s muy ancho), 5,46 (representa 1H, s muy ancho [parece ser que interfiere un pico del agua del DMSO]), 4,26-4,19 (2H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,71-3,56 (4H, m superpuesto), 3,54-3,48 (1H, m), 2,74-2,63 (1H, m), 1,94-1,84 (1H, m), 1,71-1,59 (3H, m superpuesto), 1,46-1,34 (2H, m), 0,96-0,88 (3H, m).

EM calculado para $(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3)^+ = 307$

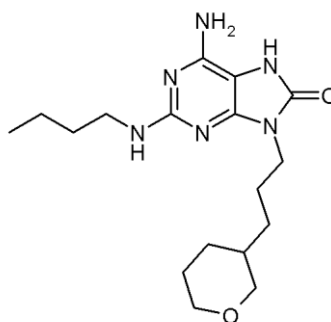
EM hallado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 308$

Análisis elemental

Calculada (%)		Hallado (%)			Media hallado (%)	
C	48,91	C	48,60	48,46	C	48,53
H	6,45	H	6,29	6,30	H	6,30
N	20,37	N	19,90	19,77	N	19,84
Cl	10,31	Cl	10,48	10,0*	Cl	10,24

Peso de la muestra < 3 mg

Ejemplo 50: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



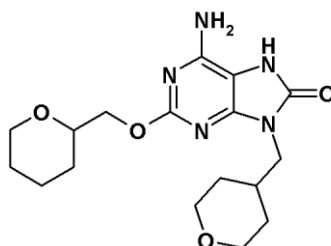
5 A una solución de *N*²-butil-8-(metoxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propil]-9H-purin-2,6-diamina (198 mg) en metanol seco (20,8 ml) se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (3,6 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío, proporcionando un sólido blanquecino. A este sólido se añadió agua, se trituro, y el sólido se filtró a vacío hasta que se secó. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (151 mg).

EM calculado para (C₁₇H₂₈N₆O₂)⁺ = 348

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 349

15 RMN de ¹H (DMSO): δ 9,52 (1H, s), 6,15 (1H, s), 5,94 (2H, s), 3,71 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,91 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,69-1,55 (2H, m), 1,54-1,39 (5H, m), 1,35-1,22 (2H, m), 1,16-0,99 (3H, m), 0,88 (3H, m).

Ejemplo 51: 6-Amino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



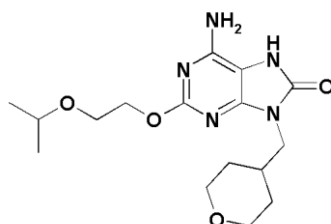
A una solución de 8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi]-9H-purin-6-amina (704 mg) en metanol seco (71 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (12,2 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un residuo blanquecino. El residuo se trituro en agua, y el sólido se filtró proporcionando un sólido marrón (588 mg). El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C18 usando agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y acetonitrilo (que contenía 0,05% de ácido fórmico) como eluyente (10-45%) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (145 mg).

EM calculado para $(C_{17}H_{25}N_5O_4)^+ = 363$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 364$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,88 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,07 (2H, d), 3,87 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,55 (2H, d), 3,36 (1H, m), 3,22 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,51-1,41 (5H, m), 1,31-1,15 (3H, m).

Ejemplo 52: 6-Amino-2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



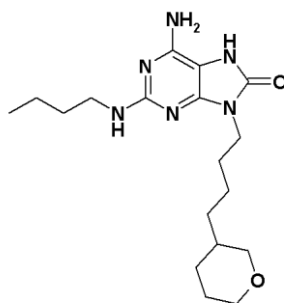
A una solución de 2-({2-[(1-metiletil)oxi]etil}oxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina (165 mg) en metanol seco (17 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,95 ml) en una vez. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución 2,0 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanquecino. El sólido se trituro en agua, y se filtró a vacío, lavando con más agua, proporcionando un sólido blanquecino (120 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{25}N_5O_4)^+ = 351$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 352$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,88 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,81 (2H, m), 3,68-3,50 (5H, m), 3,22 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,22 (2H, m), 1,09 (6H, d).

Ejemplo 53: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



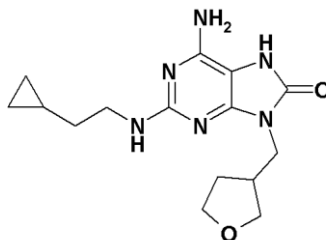
A una solución de *N*²-butil-8-(metoxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-2,6-diamina (172 mg) en metanol (15,2ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,86 ml, 11,42 mmol) proporcionando una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 M y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanco. Este sólido se trituró en agua y se filtró a vacío proporcionando un sólido blanquecino (85 mg).

EM calculado para (C₁₈H₃₀N₆O₂)⁺ = 362

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 363

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,51 (1H, s), 6,14 (1H, m), 5,94 (2H, s), 3,70 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,26-3,11 (3H, m), 2,90 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,54-1,35 (5H, m), 1,35-0,96 (7H, m), 0,88 (3H, t).

Ejemplo 54: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de *N*²-(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (209 mg) en metanol (21 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (3,93 ml) proporcionando una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 M y se concentró a vacío. El sólido resultante se tomó en agua (50 ml) y se eliminó por filtración proporcionando un sólido blanco. Este sólido se recrystalizó a partir de etanol:agua (1:1) y se filtró proporcionando un sólido blanquecino cristalino (105 mg).

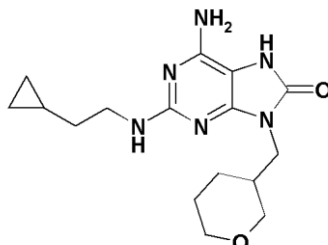
EM calculado para (C₁₅H₂₂N₆O₂)⁺ = 318

EM hallado (electronebulización): (M+H)⁺ = 319

RMN de ¹H ((CD₃)₂SO): δ 9,57 (1H, s), 6,17 (1H, m), 5,98 (2H, s), 3,75 (1H, m), 3,65-

3,55 (4H, m), 3,53 (1H, m), 3,22 (2H, m), 2,69 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,38 (2H, m), 0,68 (1H, m), 0,38 (2H, m), 0,02 (2H, m).

Ejemplo 55: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

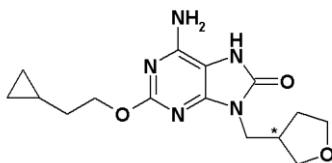
A una solución de N^2 -(2-ciclopropiletil)-8-(metoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-9H-purin-2,6-diamina (198 mg) en metanol (19,1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (3,57 ml) proporcionando una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 M y se concentró a vacío. El sólido resultante se tomó en agua (50 ml) y se eliminó por filtración proporcionando un sólido blanco. Este sólido se recrystalizó a partir de etanol:agua (1:1) y se filtró proporcionando un sólido blanquecino cristalino (113 mg).

EM calculado para $(C_{16}H_{24}N_6O_2)^+ = 332$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 333$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,55 (1H, s), 6,15 (1H, m), 5,97 (2H, s), 3,72-3,61 (2H, m), 3,58-3,43 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,22 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,71-1,57 (2H, m), 1,39 (3H, m), 1,21 (1H, m), 0,69 (1H, m), 0,38 (2H, m), 0,03 (2H, m).

Ejemplo 56: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Isómero 1)



20

A una suspensión en agitación de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-9H-purin-6-amina (814 mg) en metanol (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml). Después de 3 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con agua y se neutralizó mediante adición de bicarbonato sódico saturado agitando. El sólido de color crema resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó. El material se suspendió en 1:1 etanol:agua (42 ml) pero no se disolvió al hervir/agitar. La solución completa se obtuvo al añadir otros 10 ml de etanol. Se añadió más agua (3 ml) y la solución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente agitando. El sólido de color crema resultante se filtró, se lavó

25

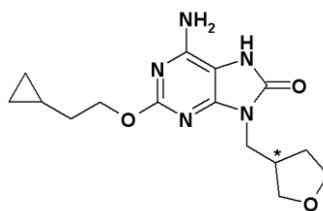
con 1:1 etanol:agua (10 ml) y se secó, con un rendimiento de 537 mg.

EM calculado para $(C_{15}H_{21}N_5O_3)^+ = 319$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 320$

5 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,89 (1H, s), 6,43 (2H, s), 4,23-4,15 (2H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 3,69-3,55 (4H, m), 3,54-3,48 (1H, m), 2,76-2,63 (1H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 1,68-1,51 (3H, m), 0,83-0,71 (1H, m), 0,047-0,036 (2H, m), 0,14-0,04 (2H, m).

Ejemplo 57: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Isómero 2)



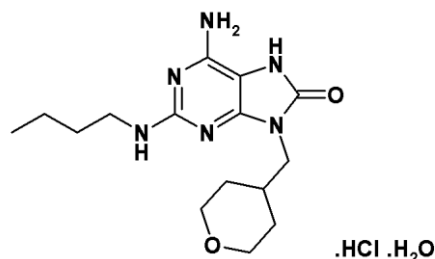
10 A 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metoxi)-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-9H-purin-6-amina, Isómero 2 (1,45 g) en metanol seco (50 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (14 ml) en una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se concentró a vacío proporcionando un residuo
15 blanquecino. Esto se tomó en agua (40 ml) y se filtró proporcionando un sólido de color arena. Esto se recrystalizó a partir de agua:etanol, 1:1 (75 ml) proporcionando un sólido beige (765 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{21}N_5O_3)^+ = 319$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 320$

20 RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 9,79 (1H, s), 6,33 (2H, s), 4,09 (2H, t), 3,66 (1H, m), 3,58-3,47 (4H, m), 3,42 (1H, m), 2,60 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,53 (1H, m), 1,47 (2H, q), 0,67 (1H, m), 0,32 (2H, m), 0 (2H, m).

Ejemplo 58: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona clorhidrato hidratado



25 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (1,00

g) en un matraz de fondo redondo (100 ml) se disolvió (con ultrasonidos para descomponer el sólido) en un exceso de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (15 ml). La solución al poco tiempo formó una suspensión que se agitó a temperatura ambiente (21 °C) durante 30 minutos antes de evaporar a sequedad a presión reducida. Al sólido resultante después se le añadió éter dietílico (~ 40 ml) proporcionando una suspensión, que después se evaporó a presión reducida a 18 mbar (baño maría, 50 °C) proporcionando un sólido blanquecino (1,11 g). Este sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo (250 ml) equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Al matraz se le añadió 2-butanona (111 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo (calentamiento externo, 95 °C). Después se añadió 2-butanol (racémico) en porciones (1 ml por adición) dejando la suspensión volver a reflujo. Después de la adición de 14 ml de 2-butanol, se obtuvo una solución de color tostado claro que se sometió a reflujo durante algunos minutos, antes de retirar la fuente de calor y la solución se dejó enfriar agitando durante un periodo de 21 horas. La suspensión resultante después se filtró con succión y la torta de filtrado resultante después se lavó con un volumen mínimo de acetona. La torta de filtrado inicialmente se secó con succión, antes de secar adicionalmente a vacío a 50 °C hasta que se quedó sin disolvente. Esto proporcionó el compuesto del título (Lote A) en forma de un sólido blanco (470 mg).

EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): 12,20 (1H, s muy ancho), 10,55 (1H, s), 7,77 (2H, s ancho) 3,87-3,77 (2H, m), 3,61-3,53 (2H, m), 3,34-3,15 (4H, m parcialmente superpuesto), 2,07-1,94 (1H, m), 1,59-1,43 (4H, m superpuesto), 1,40-1,28 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m), 0,97-0,85 (3H, m). No se observó algunos protones intercambiables.

Se aisló una segunda cosecha (Lote B) a partir del filtrado mediante filtración con succión y la torta de filtrado resultante se secó con succión antes de secar adicionalmente a vacío a 50 °C. El producto ligeramente impuro resultante (349 mg) se lavó con acetona (4 ml) y después se secó a vacío a 50 °C (18 horas). Esto proporcionó pocos o ningún cambio en la pureza. Este material (338 mg) se suspendió en 2-butanona (35 ml) en un matraz de fondo redondo (100 ml) equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. La suspensión resultante se calentó a reflujo agitando (calefacción externa, 95 °C) antes de añadir 2-butanol (racémico) (4 veces, 1 ml) y se dejó la suspensión resultante volver a reflujo. Después de la adición de más 2-butanol (racémico, 0,26 ml) la solución resultante se sometió a reflujo durante 5 minutos antes de retirar la fuente de calor y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 21 horas.

Esto proporcionó una suspensión espesa que se enfrió en el frigorífico a 3 °C durante

2,5 horas. La suspensión se filtró con succión y la torta de filtrado se lavó con acetona (8 ml). La torta de filtrado se secó al aire con succión y después se secó adicionalmente a vacío a 50 °C hasta que se quedó sin disolvente. Esto proporcionó el compuesto del título (Lote B) (167 mg).

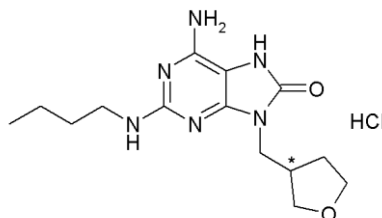
- 5 EM calculado para $(C_{15}H_{24}N_6O_2)^+ = 320$
 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 321$
 RMN $((CD_3)_2SO)$: consistente con el Lote A.

Datos corroborados adicionales:

	Lote A	Lote B
10	Hallado %	Hallado %
	C: 48,36, 48,43 (48,40)	C: 48,54, 48,58 (48,56)
	H: 7,02, 6,99 (7,01)	H: 6,95, 6,97 (6,96)
	N: 22,35, 22,33 (22,34)	N: 22,39, 22,35 (22,37)
	Cl: 9,07, 9,19 (9,13)	Cl: 9,13, 9,03 (9,08)

- 15 Se ajusta a: $C_{15}H_{24}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
 Calculada % C: 48,06, H: 7,26, N: 22,42, Cl: 9,46

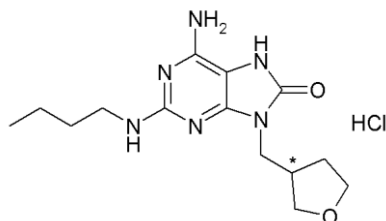
Ejemplo 59: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona sal clorhidrato Isómero 1



- 20 A 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (isómero 1) (1,0 g) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (10,61 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción después se concentró a vacío y se dejó en la rotovapor durante 2 horas a 50 °C. El sólido beige se recrystalizó toda la noche de 2-butanona (18 ml). Los cristales se recolectaron mediante filtración con succión y se secaron a vacío a 50 °C durante 30 minutos (850 mg).

- 25 EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$
 EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$
 RMN de 1H $((CD_3)_2SO)$: δ 12,37 (1H, s ancho), 10,64 (1H, s ancho), 7,85 (2H, m ancho), 3,75 (1H, m), 3,69-3,56 (4H, m), 3,51 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,66 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,53 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,90 (3H, t). Un intercambiable no se observa.

- 30 Ejemplo 60: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-

ona sal clorhidrato Isómero 2

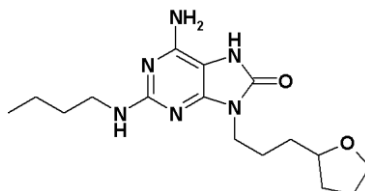
A 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (isómero 2) (1,2 g) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (12,73 ml) y la reacción se agitó a durante 30 minutos. La reacción después se concentró a vacío y se dejó en la rotovapor durante 2 horas a 50 °C. El sólido beige se recrystalizó toda la noche a partir de 2-butanona (18 ml). Los cristales se recolectaron mediante filtración con succión y se secaron a vacío a 50 °C durante 30 minutos (960 mg).

EM calculado para $(C_{14}H_{22}N_6O_2)^+ = 306$

EM hallado (electronebulización): $(M+H)^+ = 307$

RMN de 1H ($(CD_3)_2SO$): δ 12,36 (1H, s ancho), 10,62 (1H, s ancho), 7,82 (2H, m ancho), 3,75 (1H, m), 3,69-3,58 (4H, m), 3,51 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,66 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,53 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,90 (3H, t). No se observa un intercambiable.

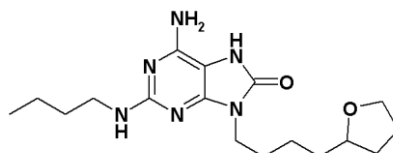
Ejemplo 61: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de *N*²-butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{RET} = 2,50$ minutos; $MH^+ = 335$

Ejemplo 62: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

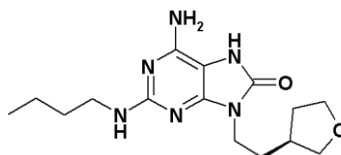


A una solución de *N*²-butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-9H-purin-2,6-diamina (75 mg, 0,207 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en

1,4-dioxano (1,324 ml, 5,30 mmol) proporcionando una solución de color pajizo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (16 horas) cuando la CLEM mostró que la reacción no se había completado. El disolvente se eliminó durante toda la noche (16 horas) usando una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno después de lo cual la CLEM confirmó la presencia del producto deseado. Esto en bruto producto se cargó en metanol sobre en un cartucho de SPE con 5 g de aminopropilo y eluyó con metanol durante 20 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en un chorro de nitrógeno proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (49 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,06$ minutos; $\text{MH}^+ = 349$

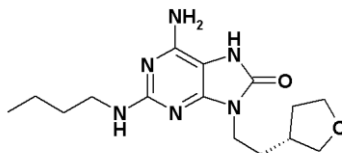
Ejemplo 63: 6-Amino-2-(butilamino)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,94$ minutos; $\text{MH}^+ = 321$

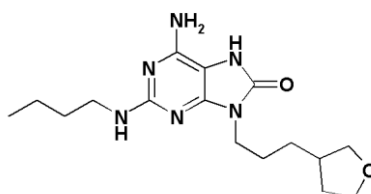
Ejemplo 64: 6-Amino-2-(butilamino)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,93$ minutos; $\text{MH}^+ = 321$

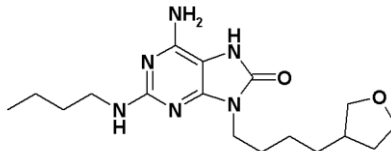
Ejemplo 65: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,97$ minutos; $\text{MH}^+ = 335$

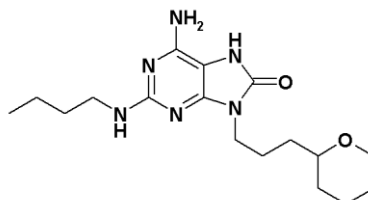
Ejemplo 66: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-3-furanil)butil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,02$ minutos; $\text{MH}^+ = 349$

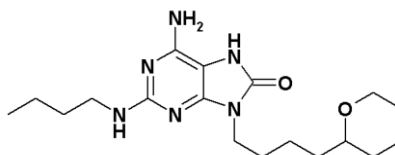
Ejemplo 67: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,02$ minutos; $\text{MH}^+ = 349$

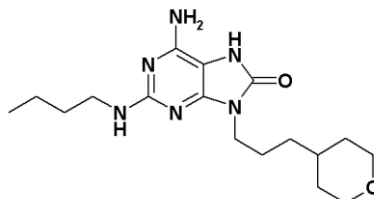
15 Ejemplo 68: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de N^2 -butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

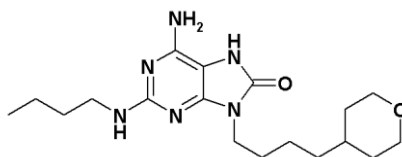
20 Ejemplo 69: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de *N*²-butil-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-2,6-diamina (93,13 mg, 0,257 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó en corriente de nitrógeno y el residuo se volvió a disolver en metanol (5 ml) y se cargó en un cartucho de SPE con 5 g de aminopropilo y se eluyó con metanol. El eluyente se evaporó en un chorro de nitrógeno proporcionando el compuesto del título (64 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 349$

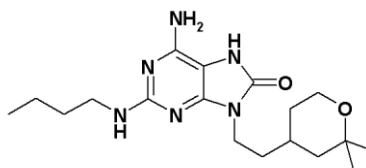
Ejemplo 70: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de *N*²-butil-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

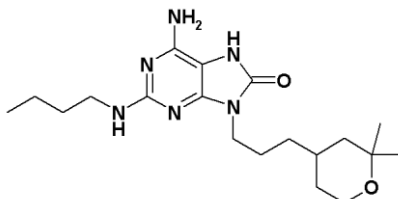
Ejemplo 71: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de *N*²-butil-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (135 mg, 0,359 mmol) en metanol (10 ml) se añadió solución 4 M de HCl en dioxano (2,241 ml, 8,96 mmol) y la mezcla se dejó reposar a 20 °C. Después de 6 horas el disolvente se evaporó en un chorro de nitrógeno. El residuo se cargó en metanol en un cartucho de SPE con 10 g de aminopropilo y se eluyó con metanol. El disolvente se eliminó mediante evaporación proporcionando el compuesto del título (129 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,63$ minutos; $\text{MH}^+ = 363$

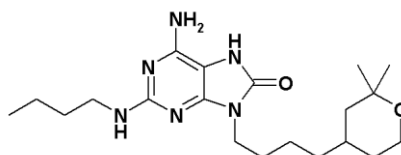
Ejemplo 72: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) en una porción a una solución en agitación de *N*²-butil-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (40 mg, 0,102 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla después se concentró y el residuo se disolvió en MeOH:DCM (1:1 5 ml) y se cargó en un cartucho de SPE con 2 g de aminopropilo. El cartucho se lavó con MeOH:DCM (1:1, 3 volúmenes de columna) y las fracciones deseadas se concentraron a vacío proporcionando material con pureza de aproximadamente 80%. Este material se disolvió en DCM:MeOH (1:1), se aplicó a una columna SCX de 2 g y se eluyó primero con MeOH:DCM (3 volúmenes de columna) y el producto después se liberó mediante amoníaco 2 M en metanol: DCM (1:1, 3 volúmenes de columna). El disolvente se eliminó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (14 mg).

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 2,77 minutos; MH⁺ = 377

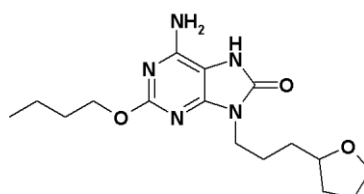
Ejemplo 73: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) en una porción a una solución en agitación de *N*²-butil-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (130 mg, 0,321 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla después se concentró y el residuo se disolvió en MeOH:DCM (1:1 5 ml) y se cargó en un cartucho de SPE con 2 g de aminopropilo. El cartucho se lavó con MeOH:DCM (1:1, 3 volúmenes de columna) y las fracciones deseadas se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (102 mg).

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 2,93 minutos; MH⁺ = 391

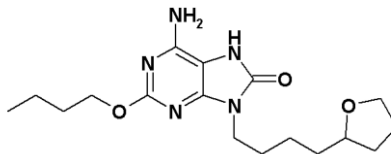
Ejemplo 74: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,85$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

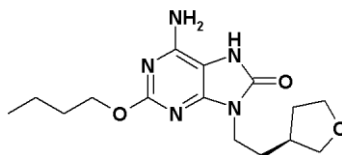
Ejemplo 75: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 62 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,02$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

Ejemplo 76: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

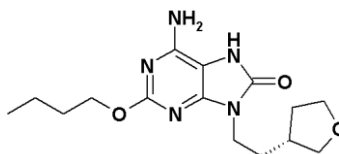


10 Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,90$ minutos; $\text{MH}^+ = 322$

Ejemplo 77: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-

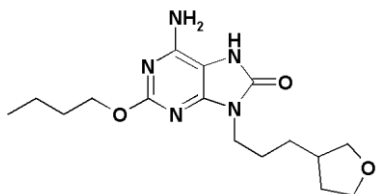
15 8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,90$ minutos; $\text{MH}^+ = 322$

20 Ejemplo 78: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahydro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

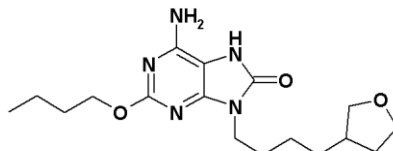


A una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina (110 mg, 0,315 mmol) en metanol (9 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en dioxano (1,89 ml). La solución amarillo claro se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se neutralizó con solución 2 M de hidróxido sódico y se evaporó proporcionando un sólido blanco. La trituración con agua y la filtración proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido crema (74 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,94$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

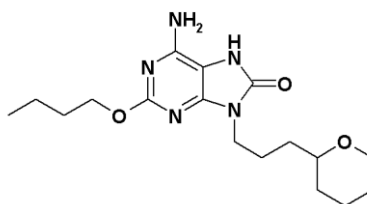
5 Ejemplo 79: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

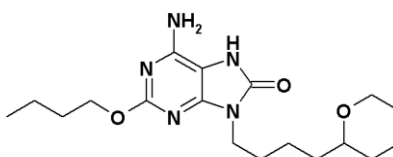
Ejemplo 80: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,06$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

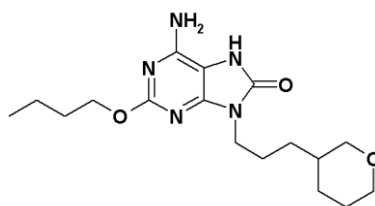
Ejemplo 81: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

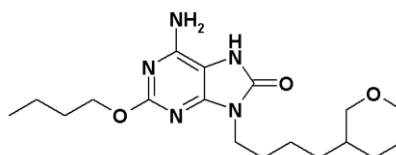
Ejemplo 82: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 62 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,01$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

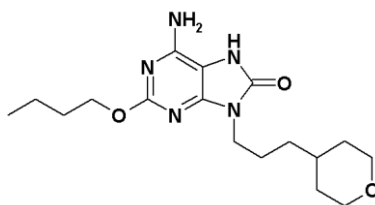
5 Ejemplo 83: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina (135 mg, 0,358 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2,235 ml, 8,94 mmol) y la mezcla se dejó reposar a 20 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco que se cargó en metanol en un cartucho de SPE con 10 g de aminopropilo y se eluyó con metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg).

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,14$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

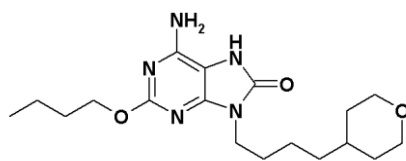
Ejemplo 84: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

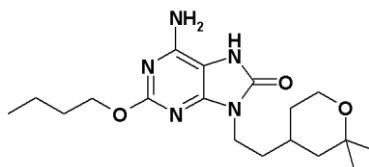
Ejemplo 85: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

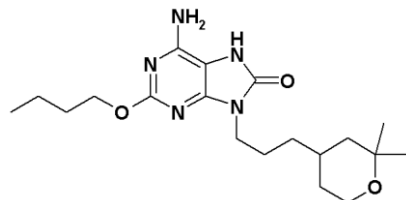
5 Ejemplo 86: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 71 a partir de 2-(butiloxi)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

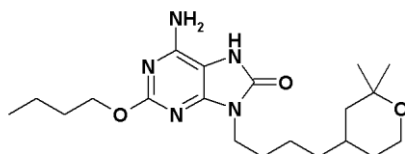
Ejemplo 87: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 72 a partir de 2-(butiloxi)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,12$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

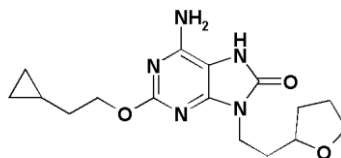
Ejemplo 88: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-(butiloxi)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

20 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,30$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

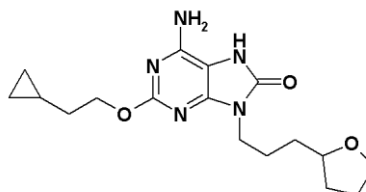
Ejemplo 89: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-

8H-purin-8-ona

A una solución de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina (88 mg, 0,253 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (2,106 ml, 8,42 mmol) proporcionando una solución de color pajizo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (16 horas) y después se cargó en metanol sobre en un cartucho de SPE con 5 g de aminopropilo y se eluyó con metanol. El filtrado se evaporó en una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,95$ minutos; $\text{MH}^+ = 334$

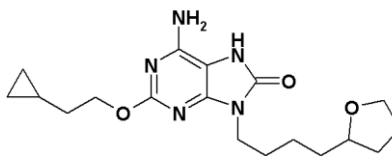
Ejemplo 90: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,86$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

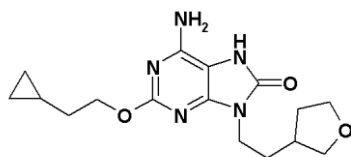
Ejemplo 91: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 62 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,03$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

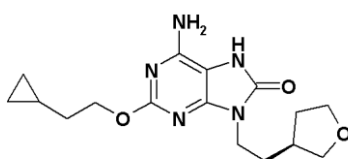
Ejemplo 92: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 71 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,72$ minutos; $\text{MH}^+ = 334$

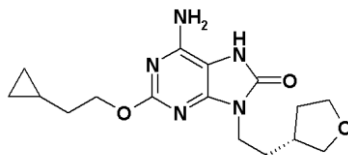
5 Ejemplo 93: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,90$ minutos; $\text{MH}^+ = 334$

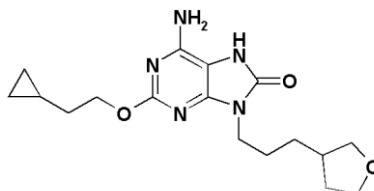
Ejemplo 94: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,90$ minutos; $\text{MH}^+ = 334$

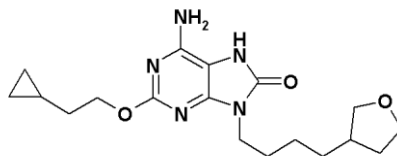
Ejemplo 95: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 78 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,94$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

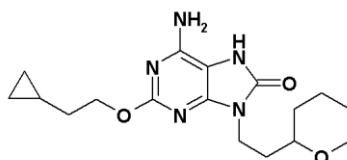
Ejemplo 96: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-

8H-purin-8-ona

Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

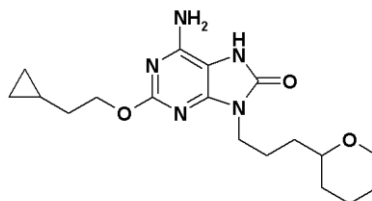
Ejemplo 97: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina (84,7 mg, 0,234 mmol) en metanol (7,9 ml) a temperatura ambiente se añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (1,46 ml) proporcionando una solución de color pajizo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (20 horas) y después se evaporó a vacío proporcionando un aceite/goma incoloro. Este material se volvió a disolver en metanol y se pasó a través de un cartucho de SPE con 5 g de aminopropilo (previamente acondicionado en metanol), se lavó abundantemente con metanol y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58,5 mg).

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

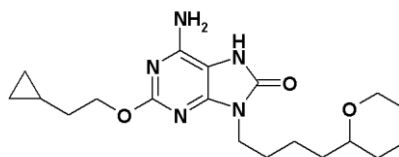
Ejemplo 98: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,06$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

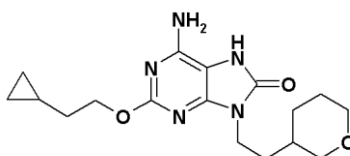
Ejemplo 99: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,25$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

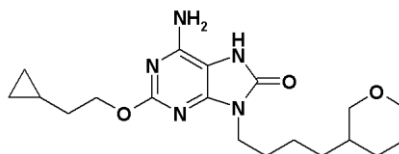
5 Ejemplo 100: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,89$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$.

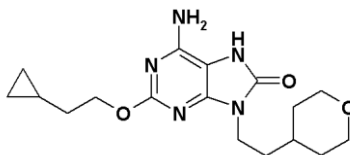
Ejemplo 101: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,15$ minutos; $\text{MH}^+ = 3376$

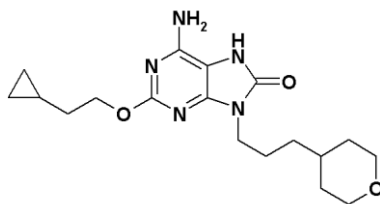
Ejemplo 102: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,94$ minutos; $\text{MH}^+ = 348$

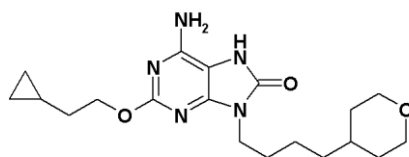
20 Ejemplo 103: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 362$

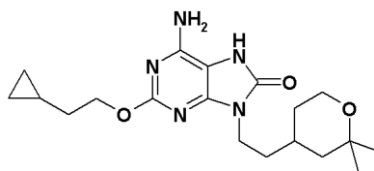
5 Ejemplo 104: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

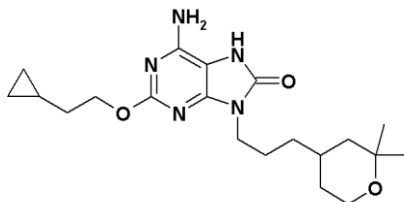
Ejemplo 105: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 71 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,00$ minutos; $\text{MH}^+ = 376$

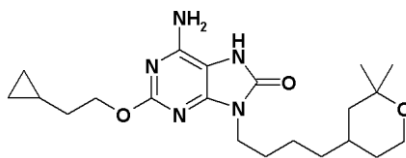
Ejemplo 106: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 72 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,13$ minutos; $\text{MH}^+ = 390$

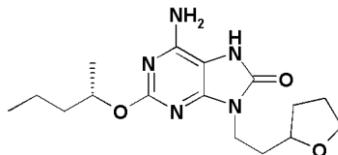
Ejemplo 107: 6-Amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,30$ minutos; $\text{MH}^+ = 404$

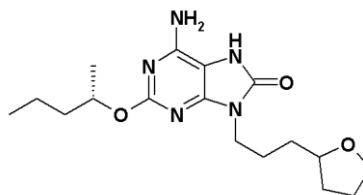
Ejemplo 108: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,91$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

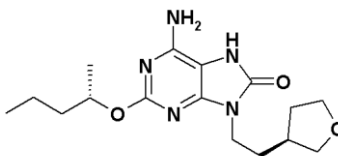
15 Ejemplo 109: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,01$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

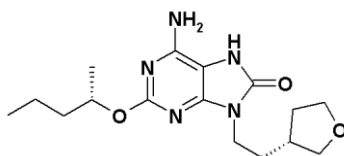
20 Ejemplo 110: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,73$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

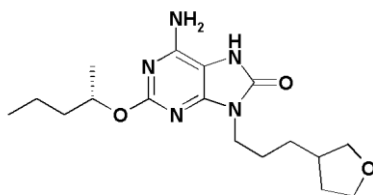
Ejemplo 111: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,75$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

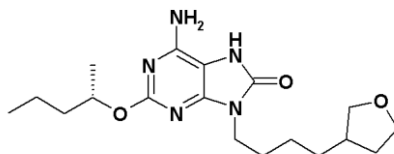
Ejemplo 112: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

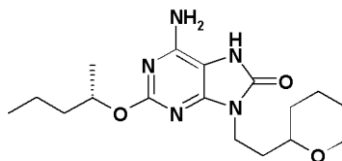
Ejemplo 113: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

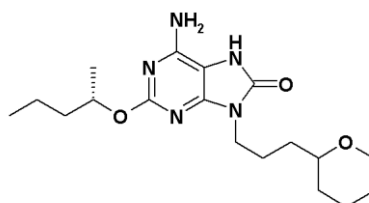
Ejemplo 114: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,03$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

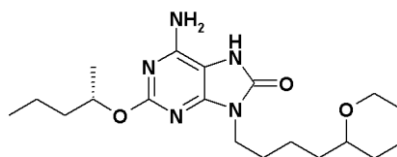
5 Ejemplo 115: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

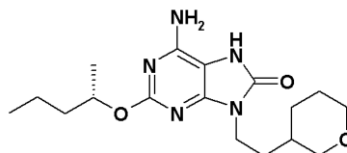
Ejemplo 116: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,29$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

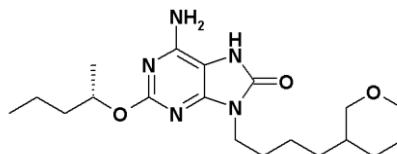
Ejemplo 117: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,91$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

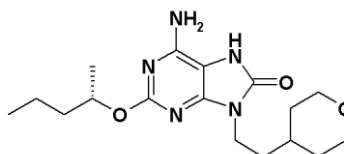
Ejemplo 118: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 3,17 minutos; MH^+ = 378

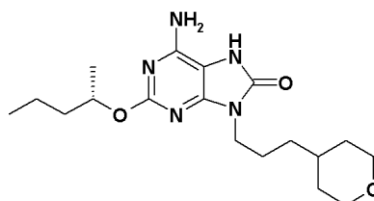
Ejemplo 119: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): t_{RET} = 2,85 minutos; MH^+ = 350

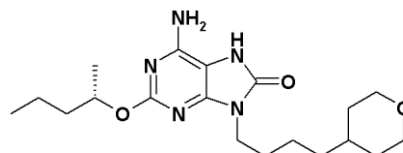
Ejemplo 120: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): t_{RET} = 1,04 minutos; MH^+ = 364

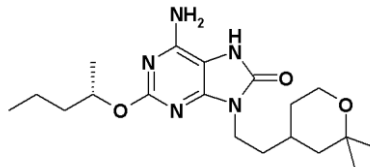
Ejemplo 121: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 69 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

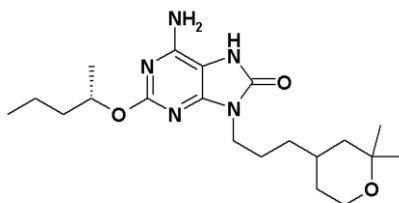
Ejemplo 122: 6-Amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[1-(1S)-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,24$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

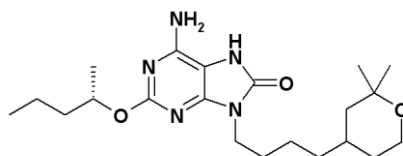
Ejemplo 123: 6-Amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,15$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

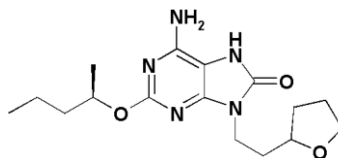
15 Ejemplo 124: 6-Amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,32$ minutos; $\text{MH}^+ = 406$

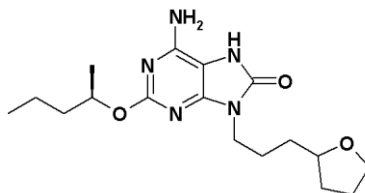
20 Ejemplo 125: 6-Amino-2-[[1-(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2-furanil)etil]-9H-purin-6-amina (50 mg, 0,143 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,894 ml, 3,58 mmol) proporcionando una solución de color pajizo claro. La mezcla de reacción se agitó a 37 °C durante 3 horas, y el disolvente se eliminó en una unidad de evaporación por soplado con nitrógeno toda la noche. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho de SPE con 2 g de aminopropilo y se eluyó con metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron en un chorro de nitrógeno en un aparato de evaporación por soplado proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

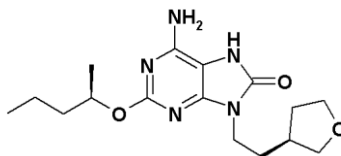
Ejemplo 126: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2-furanil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,90$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

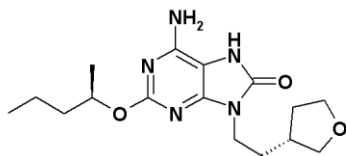
Ejemplo 127: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 97 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,72$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

Ejemplo 128: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

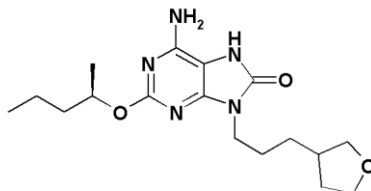


Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-

(metiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahydro-3-furanil]etil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,73$ minutos; $\text{MH}^+ = 336$

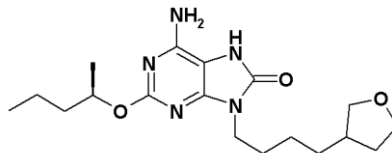
Ejemplo 129: 6-Amino-2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-9-[3-(tetrahydro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 A una solución de 2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-3-furanil)propil]-9H-purin-6-amina (52 mg, 0,143 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en dioxano (0,894 ml, 3,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanco. Este material se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho de SPE con 2 g de aminopropilo, eluyendo con metanol. El disolvente se eliminó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg).

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 0,99$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

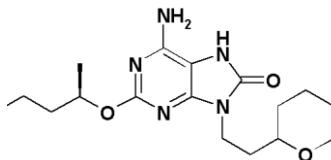
Ejemplo 130: 6-Amino-2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-9-[4-(tetrahydro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-3-furanil)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,05$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

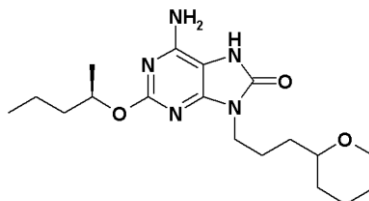
Ejemplo 131: 6-Amino-2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 125 a partir de 2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,08$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

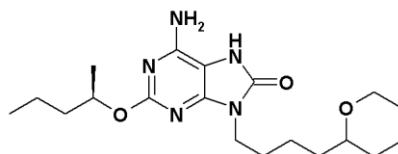
Ejemplo 132: 6-Amino-2-[(1R)-1-metilbutil]oxi-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

dihidro-8H-purin-8-ona

Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,11$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

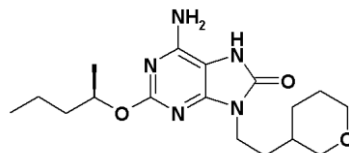
Ejemplo 133: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Preparado de forma similar al Ejemplo 84 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,26$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$ 249

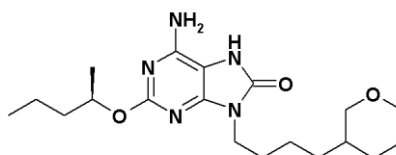
Ejemplo 134: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 125 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,02$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

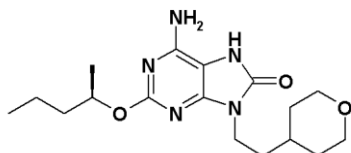
Ejemplo 135: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 125 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,13$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

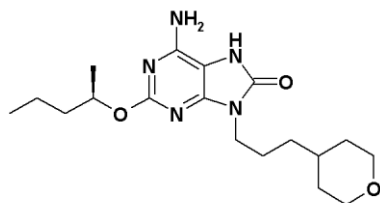
Ejemplo 136: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 2,84$ minutos; $\text{MH}^+ = 350$

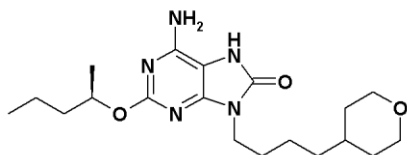
Ejemplo 137: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,04$ minutos; $\text{MH}^+ = 364$

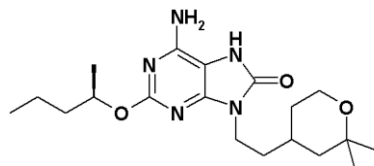
Ejemplo 138: 6-Amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 129 a partir de 2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,10$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

Ejemplo 139: 6-Amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

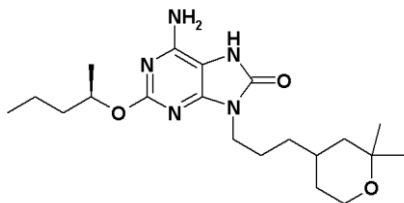


Preparado de forma similar al Ejemplo 125 a partir de 9-[2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-

piran-4-il)etil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento B): $t_{\text{RET}} = 1,07$ minutos; $\text{MH}^+ = 378$

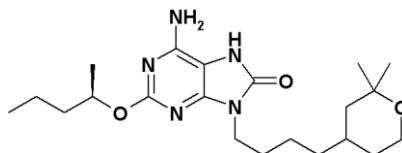
Ejemplo 140: 6-Amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 9-[3-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,16$ minutos; $\text{MH}^+ = 392$

Ejemplo 141: 6-Amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Preparado de forma similar al Ejemplo 73 a partir de 9-[4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Procedimiento A): $t_{\text{RET}} = 3,33$ minutos; $\text{MH}^+ = 406$

Polimorfismo

Se realizó la difracción de rayos X de polvo (XRPD) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en muestras de ciertos compuestos de la invención de acuerdo con los siguientes procedimientos.

XRPD

Los datos de la difracción de rayos X en polvo se obtuvieron en un difractómetro de polvo PANalytical X"Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 usando un detector XCelerator. Las condiciones de obtención eran: radiación: $\text{K}\alpha$ de Cu, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio 20° 2θ , ángulo final: 40° 2θ , tamaño de incremento: $0,0167^\circ$ 2θ , tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando algunos miligramos de la muestra en una oblea de Si (ruido de fondo cero), que producía una capa fina de polvo.

DSC

Los termogramas por DSC se obtuvieron usando un calorímetro TA Q1000, número de serie 1000-0126. La muestra se pesó en un platillo de aluminio, se le colocó una tapa de platillo

sobre él y se plegó ligeramente sin sellar el platillo. El experimento se realizó usando una velocidad de calentamiento de 10 °C minuto⁻¹.

Los difractogramas de XRPD representativos de ciertos compuestos de la invención se muestran en las Fig. 1-7. Los termogramas de DSC representativos de ciertos compuestos de la invención se muestran en las Fig. 8-12.

Datos biológicos

Los compuestos de la invención se analizaron para determinar la actividad biológica *in vitro* de acuerdo con los siguientes ensayos:

Ensayos para la inducción de interferón a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC)

Se desarrollaron ensayos basados en la estimulación de células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC) con compuestos de ensayo. Después de incubar los compuestos de prueba con PBMC recién aislados, se ensayaron los sobrenadantes celulares para determinar el interferón alfa usando un inmunoensayo con especificidad amplia para la mayoría de las isoformas de IFN α .

Se observó alguna variabilidad entre los donantes en cuanto a las respuestas a inductores conocidos de interferones, por lo tanto se incluyó resiquimod en estos ensayos para la normalización.

Ensayo "A" de inducción de interferón

Preparación de compuestos

Los compuestos se disolvieron en DMSO. Se prepararon diluciones seriadas de factor 3 de los compuestos para cada compuesto en medio de crecimiento (medio RPMI 1640 suplementado con 10% (v/v) de suero bovino fetal (FCS), 100 U/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomycin, L-glutamina 10 mM y 1x aminoácidos no esenciales) en placas de cultivo tisular estériles de 96 pocillos. Cada compuesto se ensayó por duplicado para cada donante de PBMC.

Cada ensayo incluía un control positivo (resiquimod) y un control negativo (medio de cultivo). Los datos se expresan para cada compuesto en términos de CE₅₀ (calculada como la concentración de compuesto necesaria para proporcionar una inducción al 50% de la máxima de interferón alfa) y en términos de la actividad relativa comparada con una CE₅₀ calculada para resiquimod en el mismo donante y experimento.

Preparación de PBMC.

Se obtuvieron muestras de sangre de dos donantes humanos. Se extendieron volúmenes de 25 ml de sangre entera sobre 15 ml de Histopaque en tubos Accuspin, se centrifugó a 2100 rpm durante 20 minutos y cuidadosamente se descartó la banda entre el

plasma y el histopaque. Las células recolectadas se lavaron dos veces con PBS (se centrifugaron a 2100 rpm durante 10 minutos) y se resuspendieron en 10 ml de medio de cultivo. Se preparó y contó una dilución 1:20 de las células en azul de tripano. Las PBMC después se diluyeron proporcionando una concentración final en cada pocillo de 2×10^6 células/ml en 100 μ l/pocillo cuando se añadieron a los compuestos diluidos.

Las preparaciones celulares se incubaron durante 24 h a 37 °C en 5% de CO₂. El medio celular de cada pocillo se transfirió después a una placa de filtro de 96 pocillos y el sobrenadante sin células se recogió en una nueva placa de 96 pocillos a vacío. Estos sobrenadantes se almacenaron a -20 °C antes de analizar.

Ensayo para interferón alfa

Se usó un inmunoensayo multi-isoforma para cuantificar interferón alfa en sobrenadantes de PBMC. Para la cuantificación directa del interferón alfa, se incluyó una línea de patrones de interferón humano alfa 2a recombinante (PBL laboratories) en cada ensayo.

Se diluyó un anticuerpo policlonal de conejo contra IFN-alfa humana (número de catálogo 31101, Stratech Scientific) 1:6400 en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se añadió 20 μ l a cada pocillo de una placa Meso-Scale Discovery (MSD) GAR de 96 pocillos de siembra de un punto pequeño. La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Después de tres lavados con PBS, se añadieron 20 μ l de sobrenadante celular a cada pocillo de la placa. La placa después se incubó durante 1 h a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Se diluyó un par de anticuerpos monoclonales contra IFN-alfa (números de catálogo 21100 y 21112, Stratech Scientific), marcados con sulfo-TAG a 1:500 en medio de cultivo y se añadieron 20 μ l a cada pocillo de la placa. La placa se volvió a incubar durante 1 h a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Después de tres lavados con PBS, se añadieron 150 μ l de x 2 tampón T (MSD) a cada pocillo y la placa después se leyó en un lector de placas MSD Sector 6000.

Las concentraciones de IFN α en los sobrenadantes se cuantificaron a partir de una línea de patrones construida usando IFN α 2a recombinante. El límite de detección en este ensayo es de aproximadamente 1 pg/ml.

Ensayo "B" de inducción de interferón

Preparación de PBMC.

Se obtuvieron muestras de sangre de hasta 200 ml de donantes humanos sanos. Se extendieron volúmenes de 25 ml de sangre completa sobre 15 ml de gradientes Ficoll en tubos Leucosep, y se centrifugó a 1000 g durante 20 minutos. Las células de la banda entre el plasma y el histopaque se eliminaron cuidadosamente y se lavó dos veces con PBS (se centrifugó a 400 g durante 5 minutos para recolectar). El sedimento final se resuspendió en

medio de congelación (90% de suero inactivado térmicamente, 10% de DMSO) a una concentración de células de 4×10^7 células/ml. Las células resuspendidas se crioconservaron (congelaron) después usando un congelador de velocidad controlada y se almacenaron a -140°C durante hasta 4 meses.

5 Ensayo para interferón alfa

Inmediatamente antes del ensayo, se descongelaron rápidamente los viales de PBMC crioconservados (congelados) en un baño maría a 37°C . Se preparó y se contó una dilución 1:10 de las células en azul de triptano. Después las PBMC se diluyeron en medio de cultivo [RPMI 1640 que contenía 10% de suero bovino fetal (Invitrogen), penicilina + estreptavidina (Gibco n.º de cat. 25030-024, 1:50), L-Glutamina 2 mM, y 1000 unidades/ml de IFN γ humano recombinante (Preprotech n.º de catálogo 300-02)] a una densidad de 1×10^6 células/ml, y se dispensó en placas Greiner de polipropileno transparente de 384 pocillos que contenían 0,25 μl de DMSO o compuesto de prueba disuelto en DMSO puro. La concentración máxima final de compuesto era habitualmente de 50 μM . Las placas se incubaron durante 24 h a 37°C en 5% de CO_2 .

Se usó un inmunoensayo multi-isoforma para cuantificar interferón alfa en sobrenadantes de PBMC. Se diluyó un anticuerpo policlonal de conejo contra IFN-alfa humana (número de catálogo 31101, Stratech Scientific) 1:1000 en tampón de ensayo (RPMI 1640 que contenía 10% de suero bovino fetal, Invitrogen) y se añadieron 20 μl a cada pocillo de placa Meso-Scale Discovery (MSD) GAR (recubierta con anticuerpo de cabra contra conejo) de 384 pocillos de siembra de un punto pequeño. La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Después de tres lavados con PBS, se añadieron 20 μl de sobrenadante celular a cada pocillo de la placa. La placa después se incubó durante 1 h a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Se marcaron un par de anticuerpos monoclonales contra IFN-alfa (números de catálogo 21100 y 21112, Stratech Scientific) con sulfo-TAG (MSD), se diluyó 1:1000 en tampón de ensayo y se añadieron 20 μl a cada pocillo de la placa. La placa se incubó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente agitando enérgicamente. Después de tres lavados con PBS, se añadieron 30 μl de x2 tampón T (MSD) a cada pocillo y la placa se leyó en un lector de placas MSD Sector 6000.

Los datos se normalizaron contra controles internos de la placas de resiquimod 1 μM (n=16) y DMSO (n=16). Los valores de pCE_{50} se derivaron mediante el ajuste de una curva de 4 parámetros con IRLS en ActivityBase, a partir de 11 puntos de compuestos de prueba diluidos en serie de factor 2.

Inhibición de la replicación del virus de la Hepatitis C mediante sobrenadantes
provenientes de células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC) estimuladas con

compuestos.

Se estableció un ensayo para medir la actividad antiviral en sobrenadantes provenientes de PBMC humanas que anteriormente se habían estimulado con compuestos.

Se realizaron ensayos de la actividad usando una línea celular Huh-7 transfectada de forma estable con un replicón dicistrónico que comprendía la construcción Con1-ET de HCV (Pietschmann y cols., 2002 *J. Virol.* 2002 76(8): 4008-21) y el gen de la luciferasa de la luciérnaga (*Photinus pyralis*), obtenido en *ReBLikon GmbH, Alemania*.

Se cultivaron $1,5 \times 10^4$ células con replicón HCV ET por pocillo en placas de 96 pocillos toda la noche en 90 microlitros de medio de cultivo celular. Se añadieron 10 µl de diluciones de factor tres de los sobrenadantes de las PBMC generados anteriormente (estimulación de células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC) estimuladas con compuestos de ensayo) a las células ET. Después de incubar durante 48 horas, se eliminó el medio de ensayo y se cuantificó la actividad de la luciferasa en las monocapas celulares usando el sistema de ensayo Steadilite (Perkin Elmer). Los valores de CE_{50} se calcularon en términos de la concentración del compuesto que daba un sobrenadante de PBMC que era capaz de inhibir la replicación de HCV en un 50% comparado con un sobrenadante proveniente de cultivos de PBMC no estimulados.

Inhibición de ovoalbúmina (OVA) – Inflamación pulmonar aguda inducida.

Se inoculó a ratones BALB/c hembra (18-20 g) los días 0 y 14, con 10 µg de OVA adsorbida sobre 2 mg de hidróxido de aluminio en un volumen de 0,2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) por vía intraperitoneal. Los días 24-26, se expuso a los ratones por vía intranasal a 50 µl de solución salina u OVA (formulada como anteriormente) con anestesia general.

Se administraron los compuestos de prueba que inducían interferón a 5 mg/kg por vía oral en un vehículo constituido por 0,2% de Tween 80 en solución salina. Se administraron dosis una vez al día los días 23 a 27 siendo la dosis inicial 24 h antes de la primera exposición. Los días de la exposición se administró compuesto o vehículo a los animales una hora después de la exposición. Por lo tanto los animales recibieron un total de 5 dosis.

Se usó dexametasona como control positivo administrado a 10 mg/kg por vía oral en el mismo vehículo una vez al día los días 24 a 27 siendo la dosis inicial 1 h antes de la primera exposición. Por lo tanto los animales recibieron un total de 4 dosis.

Los animales se sacrificaron el día 28 (48 horas después de la última exposición una solución salina o a OVA) y se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) con 5 x 1 ml (0,1% de albúmina de suero bovina, EDTA 10 mM en PBS) y se juntaron. Se identificó el número de linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos del BAL mediante citometría de flujo de

difracción ligera y se cuantificaron.

Resultados

En el Ensayo "A" de inducción de interferones, los Ejemplos 1 a 60 presentaban una CE_{50} media de entre 0,01 y 19 μ M.

5 En el Ensayo "B" de inducción de interferones, el Ejemplo 13 Isómero 1, el Ejemplo 13 Isómero 2, el Ejemplo 16 Isómero 1, el Ejemplo 16 Isómero 2, el Ejemplo 26 Isómero 1, el Ejemplo 26 Isómero 2, el Ejemplo 27 Isómero 1, el Ejemplo 27 Isómero 2, y los Ejemplos 61-141 también presentaban una CE_{50} media de entre 0,01 y 10 μ M.

Ensayo con replicón

10 En el anterior ensayo con replicones, los Ejemplos 1 y 4 presentaban una CE_{50} media de 0,043 μ M y 1,05 μ M respectivamente.

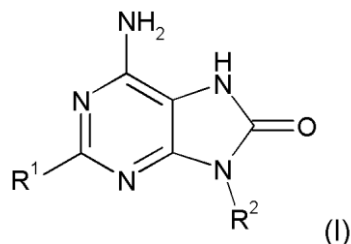
Modelo de inflamación pulmonar aguda inducida por ovoalbúmina

15 En el anterior modelo de inflamación pulmonar aguda inducida por ovoalbúmina, comparado con los controles tratados con solución salina, el Ejemplo 4 redujo el número de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos del BAL en un 66%, 72% y 50% respectivamente. En el mismo experimento la dexametasona redujo el número de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos del BAL en un 87%, 92% y 68% respectivamente.

20 En el anterior modelo de inflamación pulmonar aguda inducida por ovoalbúmina, comparado con los controles tratados con solución salina, el Ejemplo 12 redujo el número de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos del BAL en un 68%, 67% y 58% respectivamente. En el mismo experimento la dexametasona redujo el número de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos del BAL en un 86%, 86% y 65% respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 R^1 es (alquil C_{1-8})amino, alcoxi C_{1-8} , (cicloalquil C_{3-7})(alquil C_{1-6})amino, (cicloalquil C_{3-7})alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})alcoxi C_{2-3} , o Het^b-alcoxi C_{1-3} ;

Het^b es un heterociclo alifático saturado de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -Het;

- 10 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

Het es un heterociclo alifático saturado de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno, heterociclo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} ; o sus sales o solvatos.

- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo, en el que R^1 es n-butilamino, n-butoxi, (R)-1-,metil-butiloxi, (S)-2-metilbutiloxi o 2-(ciclopropil)etoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato del mismo, en el que n es 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato del mismo, en el que n es 3.

- 20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato del mismo, en el que n es 4.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato del mismo, en el que Het es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o tetrahidrofuran-3-ilo.

- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo, que se selecciona a partir de la lista que consiste en:

6-amino-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- 30 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 5 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 10 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 Isómero 1;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero
 15 2;
 6-amino-2-butoxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 Isómero 1
 20 6-amino-2-butilamino-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 Isómero 2
 6-amino-2-[(2,2-dimetilpentil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 6-amino-2-(pentilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 25 6-amino-2-[(3-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(1-metilbutil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[(2-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 30 6-amino-2-[(3-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 6-amino-2-[(1-metilbutil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-
 ona;
 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 35 6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1;

6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

5 6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1;

10 6-amino-2-butiloxi-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2;

6-amino-2-(butilamino)-9-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-butiloxi-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(tetrahydro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;

6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;

6-amino-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[2-(etiloxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[1-metil-2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25 6-amino-2-[(ciclohexilmetil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(ciclopentilmetil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

30 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 1;

6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, isómero 2;

6-amino-2-[(2-metilpropil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

35 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-

- ona;
- 6-amino-2-[(ciclohexilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 5 6-amino-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(tetrahidro-2-furanilmetil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 10 6-amino-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[2-[(1-metiletil)oxi]etil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 15 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
- 20 isómero 1, y;
- 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[tetrahidro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
- isómero 2;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 30 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-2-(butilamino)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-

purin-8-ona;

6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

10 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-3-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-{2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

30 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-{2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

35 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

10 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25 6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

30 6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

35 6-amino-2-([(1S)-1-metilbutil]oxi)-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-

8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-3-furanil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-3-furanil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

10 6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

15 6-amino-9-[2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-9-[3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

20 6-amino-9-[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)butil]-2-[[[(1R)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

y sus sales y solvatos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo, que se selecciona a partir de la lista que consiste en:

25 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; sal clorhidrato;

6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, clorhidrato hidrato;

6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; sal clorhidrato, Isómero 1, y;

30 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; sal clorhidrato, Isómero 2.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo, que se selecciona a partir de la lista que consiste en:

6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

35 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

5 6-amino-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

10 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

y sus sales y solvatos.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente terapéutico activo.

20 12. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

25 13. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como adyuvante de vacunas.

14. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.

30 15. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la rinitis alérgica.

16. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma.
- 5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Fig. 1

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

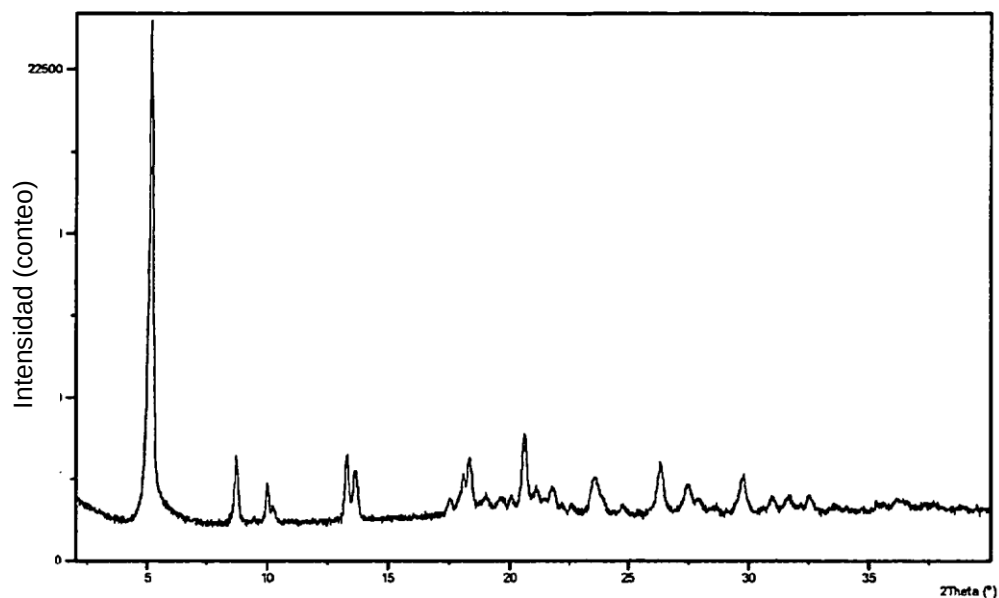


Fig. 2

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1

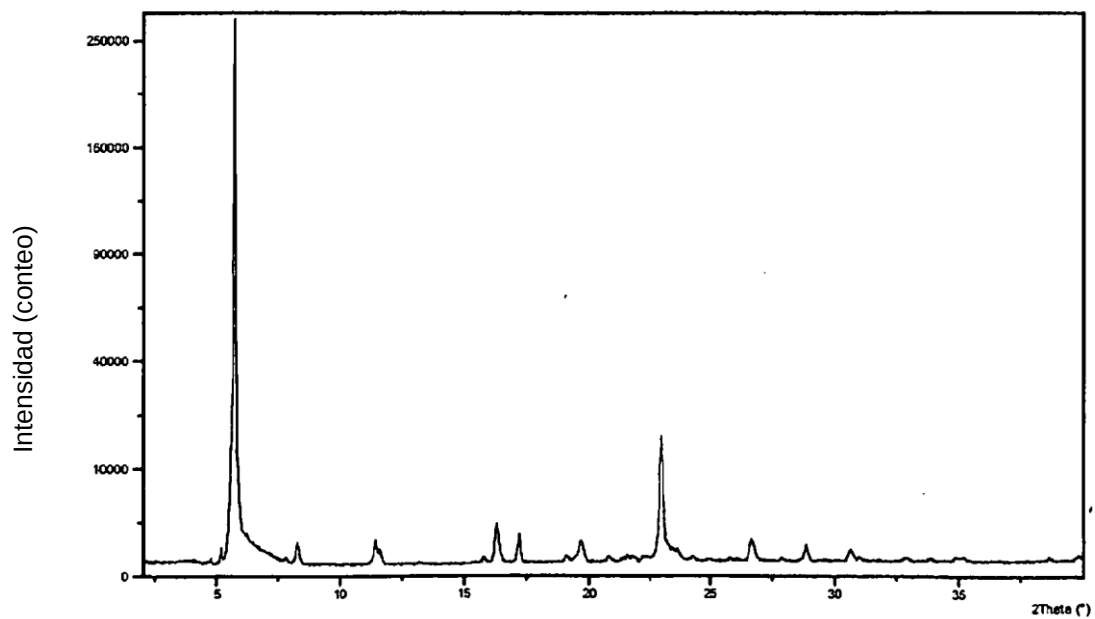
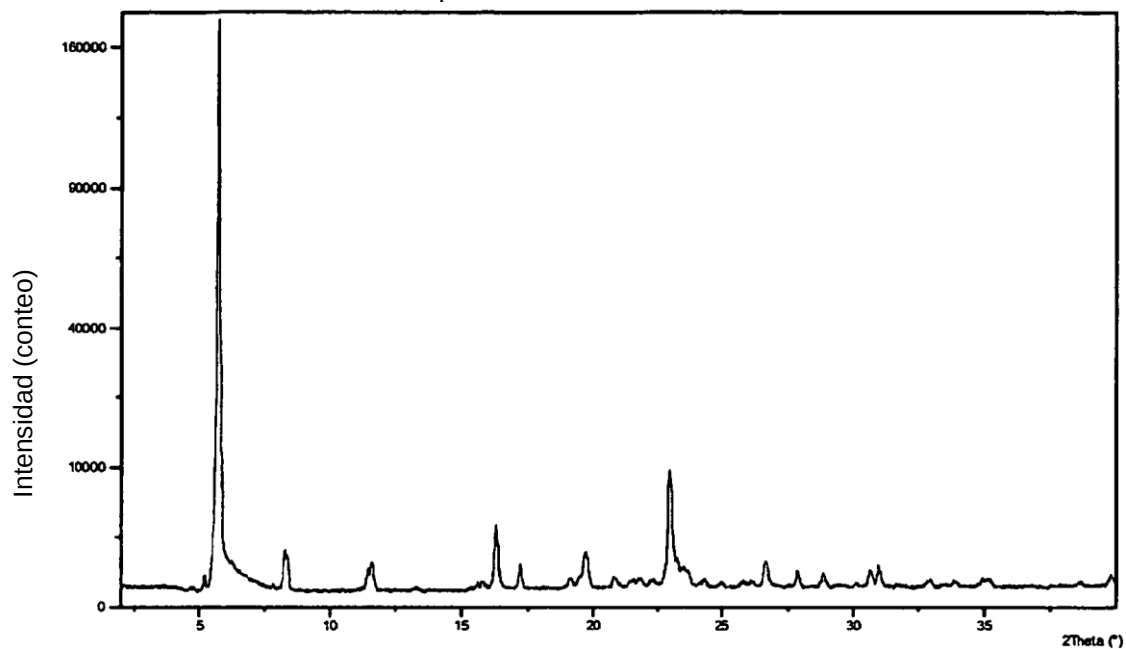


Fig.3

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

**Fig. 4**

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1

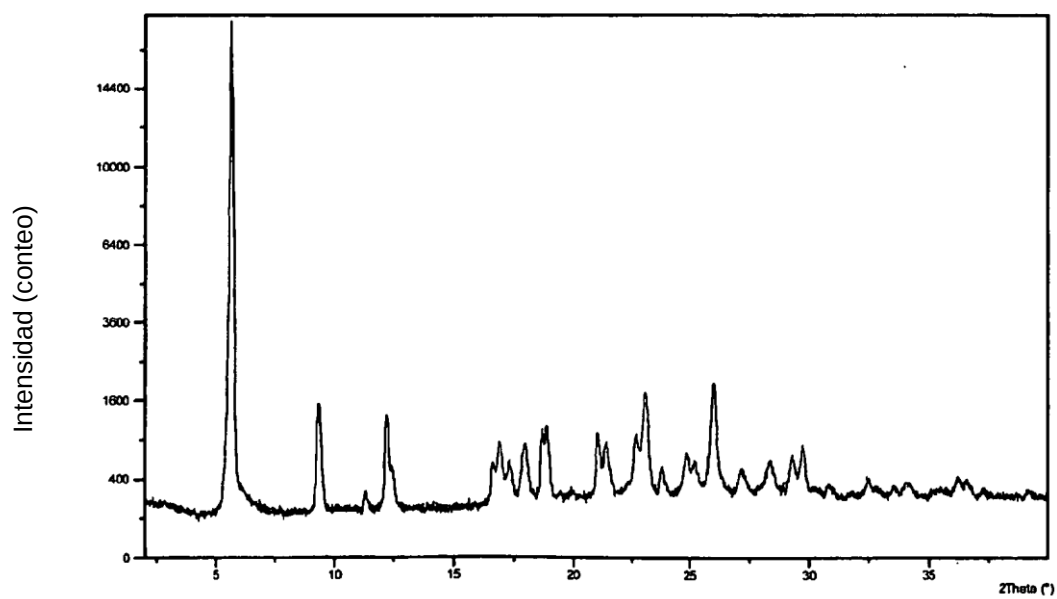
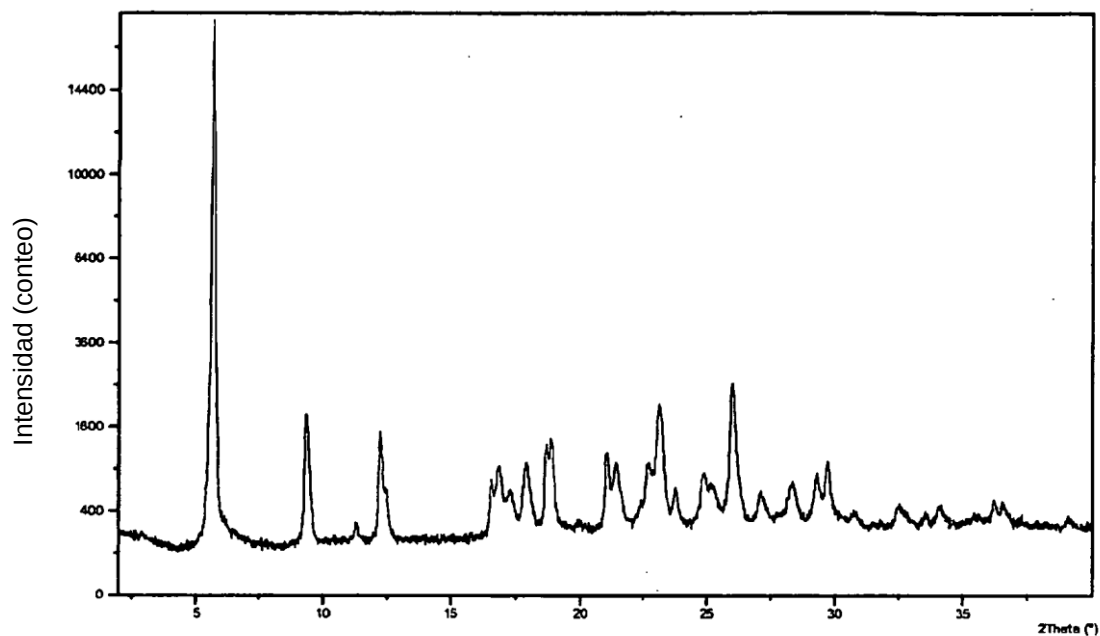


Fig. 5

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

**Fig. 6**

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1

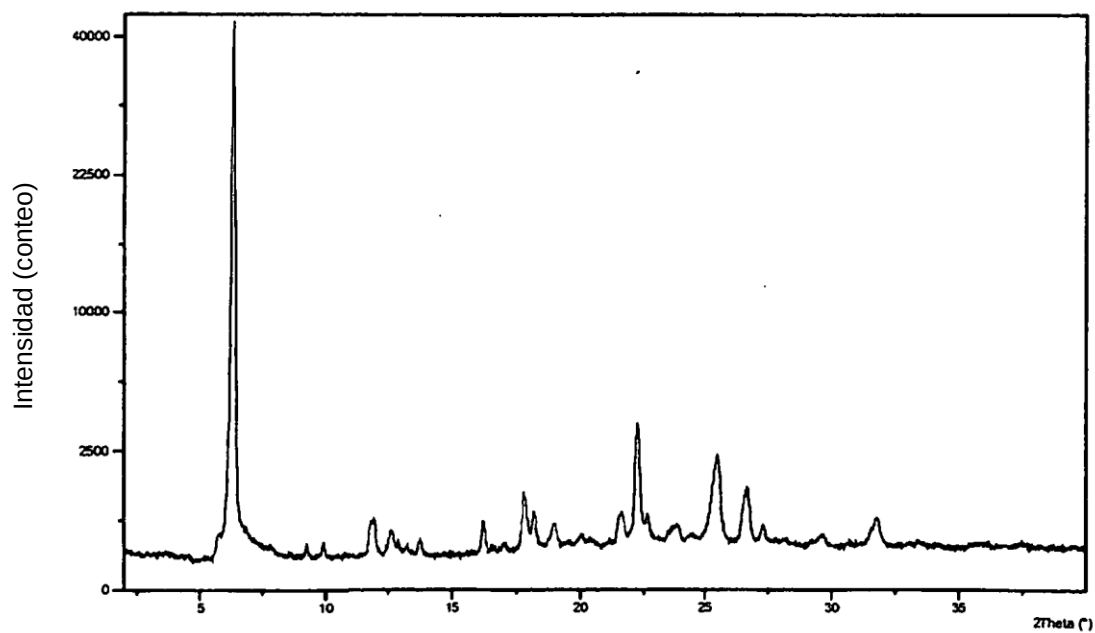
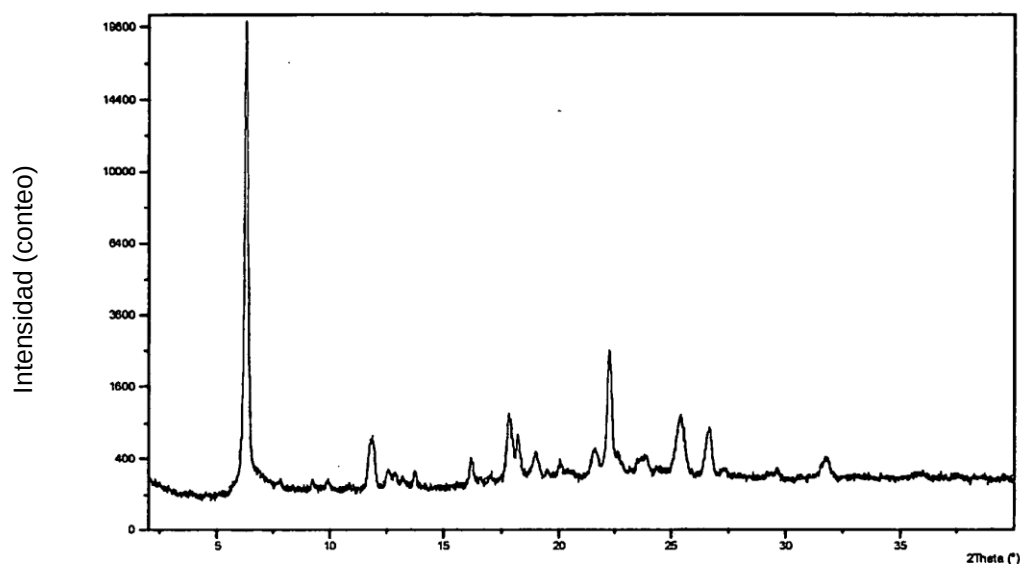


Fig. 7

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-[tetrahydro-3-furanilmetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

**Fig. 8**

Termograma de DSC de 6-amino-2-butilamino-9-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

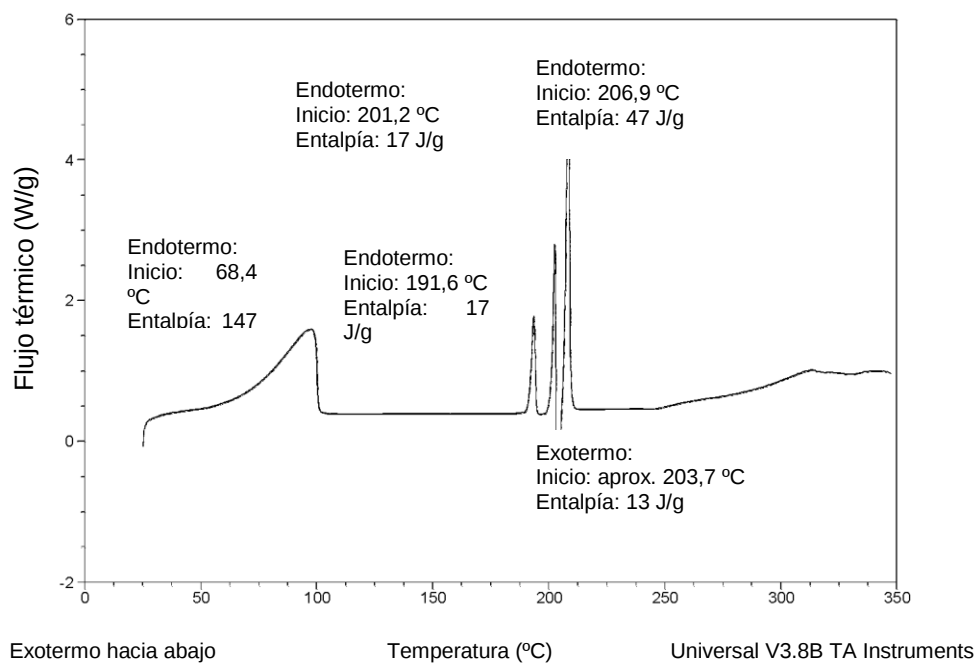
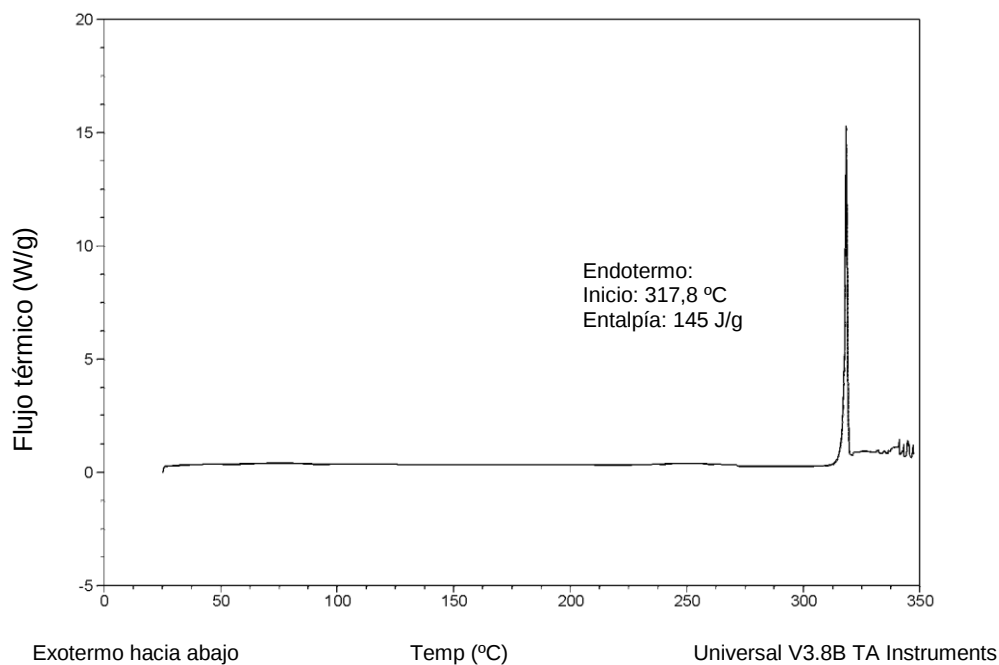


Fig. 9

Termograma de DSC de 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1

**Fig. 10**

Termograma de DSC de 6-amino-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

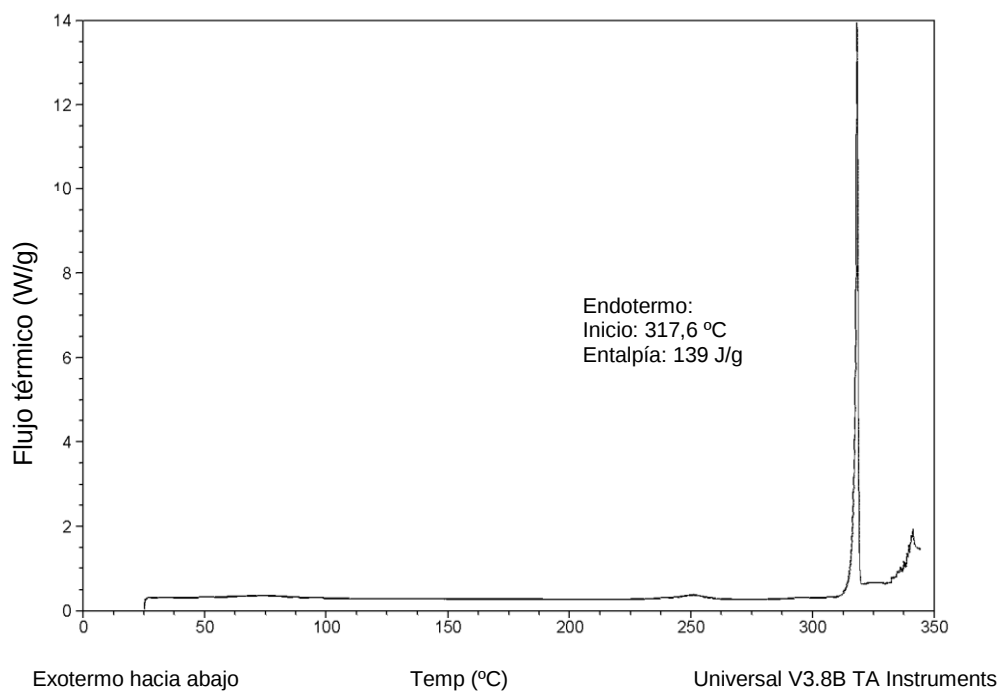
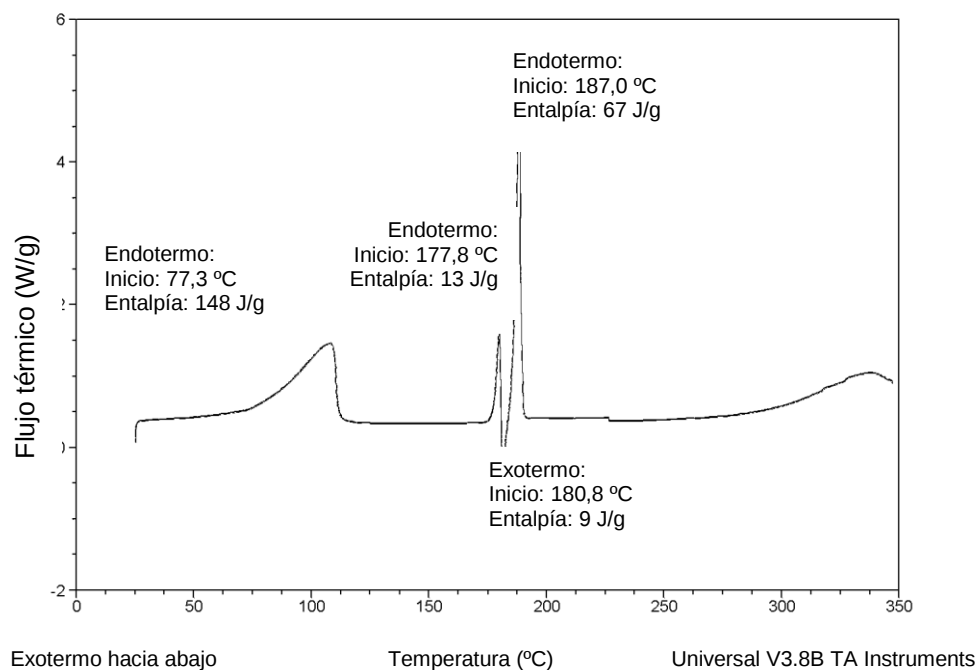


Fig. 11

Termograma de DSC de 6-amino-2-(butilamino)-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 2

**Fig. 12**

Termograma de DSC de 6-amino-2-[(2-ciclopropiletil)oxi]-9-(tetrahydro-3-furanilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, Isómero 1

