

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 388**

51 Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03751284 .5**
96 Fecha de presentación: **26.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1550662**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.07.2005**

54 Título: **Compuesto de adenina y uso del mismo**

30 Prioridad:
27.09.2002 JP 2002283428
16.10.2002 JP 2002301213

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

73 Titular/es:
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA-FU, JP

72 Inventor/es:
ISOBE, Y.;
TAKAKU, H.;
OGITA, Haruhisa;
TOBE, M.;
KURIMOTO, A.;
OGINO, T. y
FUJITA, H.

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 387 388 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

Compuesto de Adenina y Uso del Mismo

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de adenina como se define en las reivindicaciones que es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades virales, enfermedades alérgicas, etc.

10 Técnica Anterior

El interferón es una proteína endógena que juega un importante papel en el sistema inmunitario de los mamíferos, forma parte del mecanismo defensivo no específico in vivo y participa también enormemente en el mecanismo defensivo específico in vivo. De hecho, el interferón ha sido utilizado en el campo clínico como agente terapéutico para enfermedades virales, tales como la hepatitis B y C, etc. Se han desarrollado compuestos orgánicos de bajo peso molecular que inducen la biosíntesis de dicho interferón (inductores de interferón) en forma de una preparación de interferón en la siguiente generación. Se ilustran derivados de imidazoquinolina (véase la Publicación de Patente Europea A 145340), derivados de adenina (véanse el documento WO 98/01448 y el documento WO 99/28321), etc. Por ejemplo, el Imiquimod, un derivado de imidazolina se utiliza en el campo clínico como agente antiviral externo para la verruga genital.

Por cierto, las células T que juegan el papel clave de la respuesta inmunológica in vivo se clasifican en dos clases, células Th1 y células Th2. En el organismo de pacientes que padecen enfermedades alérgicas, citoquinas tales como la interleuquina 4 (IL-4), la interleuquina 5, (IL-5), etc. son secretadas excesivamente desde las células Th2 y por lo tanto, se espera que el compuesto que suprime la respuesta inmunitaria de las células Th2 se convierta en un agente terapéutico para las enfermedades alérgicas.

Se sabe que los derivados de imidazoquinolina y los derivados de adenina anteriores tienen no solo una actividad inductora de interferón, sino también tienen una actividad supresora de la producción de interleuquina 4, (IL-4) e interleuquina 5 (IL-5). De hecho se sabe que estos derivados son eficaces contra enfermedades alérgicas en modelos animales.

El documento WO 02/085905 describe compuestos íntimamente relacionados estructuralmente. Los compuestos en D1 pierden todos el residuo Y1-Q1. Los compuestos se utilizan como inductores de interferón y de este modo se utilizan como agentes antivirales y anti-cancerosos (parr. 4). Se describe la administración transdérmica y por tanto tópica (parr. 184). En el ejemplo 94 se ha demostrado que los compuestos tienen actividad terapéutica en el tratamiento de la dermatitis de contacto humana.

Los documentos WO 02/085905, JP 11 193282, EP 1 043 021 y EP 0 882 727 describen todos compuestos íntimamente relacionados estructuralmente como inductores de la síntesis de interferón.

El documento WO 2005/025583 hace referencia análogos de adenina que son ligandos de TLR-7 y por tanto inmunomoduladores. Los compuestos difieren de los de la presente solicitud en el residuo Y1-Q1 perdido o en el residuo Q2 perdido.

Sin embargo, existe inquietud por los efectos adversos generalizados debidos a la actividad inductora de interferón tales como fiebre, enfermedades de tipo interferón cuando estos derivados se administran como agente antialérgico.

Descripción de la Invención

El problema que va a ser resuelto por la presente invención es proporcionar un medicamento administrable tópicamente que está caracterizado por la supresión de los efectos adversos generalizados ocasionados por la actividad inductora de interferón.

Esto es, la presente invención proporciona un compuesto de adenina como se define en las reivindicaciones 1-8 que está caracterizado por ser metabolizado rápidamente para cambiar a un compuesto menos activo cuando se administra tópicamente, y un medicamento administrable tópicamente que contiene este compuesto como ingrediente activo, que se utiliza en la terapia contra enfermedades virales, cáncer o enfermedades alérgicas, cuya actividad farmacológica generalizada se reduce.

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente con el fin de obtener un agente terapéutico y profiláctico para deficiencias inmunitarias tales como enfermedades alérgicas que muestra un efecto excelente en la zona aplicada y no muestra efectos adversos generalizados, cuando se utiliza externamente en forma de linimentos o aerosoles útiles para enfermedades tales como el asma, etc. y como resultado han encontrado que los compuestos de adenina de la presente invención como se define en las reivindicaciones muestran un efecto sorprendentemente excelente sobre animales modelados patológicamente y está caracterizado por ser rápidamente metabolizado en la zona aplicada o el organismo a un compuesto menos activo. Es decir, los compuestos de la presente invención tienen una actividad farmacológica generalizada reducida y son útiles como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cáncer, enfermedades alérgicas, etc. La presente invención se completó basándose en los descubrimientos anteriores.

Breve Descripción de las Figuras

La Fig. 1 muestra la actividad anti-HSV de un compuesto del Ejemplo 20, contra un animal sometido a modelado patológico infectado con HSV-2 en su vagina.

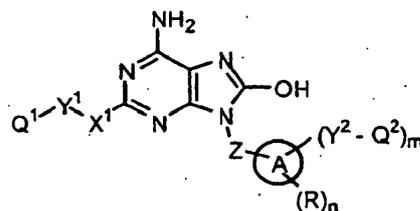
5 El Compuesto A se extendió en una vagina de un ratón hembra (BALB/c) al que se había administrado previamente Depo-Provera, y al día siguiente, se infectó la vagina con HSV-2. Nueve días después, se observó y se comparó la tasa de supervivencia o muerte de los ratones.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

10

La presente invención se refiere a

[1] Un medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina representado por la fórmula general (1):



15

donde

el Anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático mono- o bicíclico de 6 a 10 miembros o un anillo heteroaromático mono- o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno y 0 o 1 átomos de azufre,

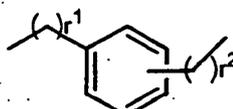
20

n es un número entero seleccionado de 0 a 2, m es un número entero seleccionado de 1 a 2, R es un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, o un grupo amino sustituido o no sustituido, y cuando n es 2, los R pueden ser iguales o diferentes,

25

X¹ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR¹ (donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo,

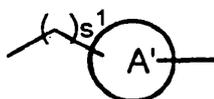
Y¹ es un enlace sencillo, alquileno que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo divalente de la fórmula de más abajo:



30

(donde r¹ y r² son independientemente un número entero seleccionado entre 1 a 3),

Y² es alquileno sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí o un grupo oxo, oxialquileno, cicloalquileno, oxicicloalquileno, un grupo divalente de un heteroanillo monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en 1 o 2 átomos de nitrógeno donde dicho átomo de nitrógeno puede estar sustituido, átomos de oxígeno y átomos de azufre donde dicho o dichos átomos de azufre se pueden oxidar con 1 a 2, átomos de oxígeno, o un grupo divalente de la fórmula de más abajo:



35

(donde A' es cicloalquileno, s¹ es un número entero seleccionado entre 1 a 3),

Z es alquileno,

Q¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi, o un grupo seleccionado del grupo que consiste en los Sustituyentes ilustrados más abajo,

40

Q² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los Sustituyentes ilustrados más abajo,

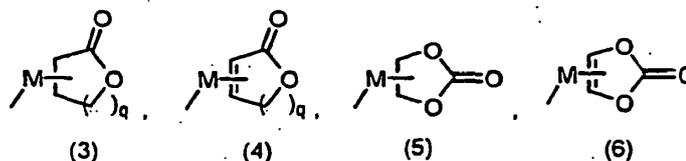
R¹⁰ o R¹¹ en Q² se pueden tomar con R para formar un anillo bi- o tricíclico fusionado de 9 a 14 miembros junto con el Anillo A adyacente,

45

Sustituyentes: -COOR¹⁰; -COSR¹⁰; -OCOOR¹⁰; -OCOR¹⁰; CONR¹¹R¹²; -OCONR¹¹R¹² (donde R¹⁰ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo cicloalqueno sustituido o no sustituido, o un grupo alquino sustituido o no sustituido, R¹¹ y R¹² son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo cicloalqueno sustituido o no sustituido, o un grupo alquino sustituido o no sustituido, o R¹¹ y R¹² se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo de 5 a 7 miembros (que contiene uno o varios átomos de nitrógeno);

50

y cualquier grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas (3) - (6):



(donde M es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y q es un número entero seleccionado entre 1 a 3),

y cuando m es 2, los (Y²-Q²) pueden ser iguales o diferentes,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo;

[2] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en el anterior apartado [1], donde en la fórmula general (1), al menos uno de Q¹ y Q² es -COOR¹⁰, -COSR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCOOR¹⁰ o -CONR¹¹R¹²,

[3] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en el anterior apartado. [1] o [2]: donde en la fórmula general (1), el sustituyente o los sustituyentes, por medio de los cuales están sustituidos el grupo alquilo, el grupo alquenoilo o el grupo alquinilo en R¹⁰, R¹¹ y R¹², son iguales o diferentes y al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

[4] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3]: donde en la fórmula general (1), Z es metileno y el Anillo A es benceno;

[7] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en el anterior apartado [4]: donde en la fórmula general (1), Y¹ es alquileo C1-C5, Q¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y² es alquileo C1-C3, Q² es -COOR¹⁰, y m es 1;

[8] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en el anterior apartado [4]: donde en la fórmula general (1), m es O, Y¹ es alquileo C1-C6 que puede estar sustituido con un grupo oxo, y Q¹ es -COOR¹⁰, -COSR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCOOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² o -OCONR¹¹R¹²;

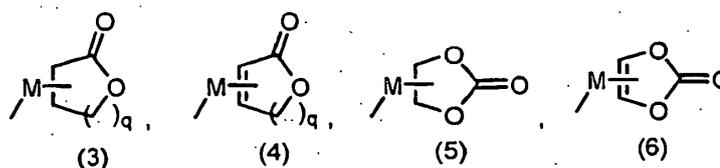
[9]. El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [8]: donde en la fórmula general (1), y X¹ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR¹ (donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo);

[11] El medicamento administrable tópicamente que contiene un compuesto de adenina descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [10]: donde en la fórmula general (1), la limitación es cualquiera de 1) o 2) de más abajo:

1) n es 0;

2) n es 1 o 2, y R es alquilo grupo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno;

[12] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), al menos uno de Q¹ y Q² es un sustituyente seleccionado entre las siguientes fórmulas (3) - (6):

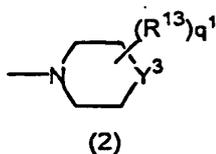


(M es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y q es un número entero seleccionado entre 1 a 3);

[13] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), al menos uno de Q¹ y Q² es -COSR¹⁰, -OCOOR¹⁰, -OCOR¹⁰ o -OCONR¹¹R¹² (donde, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se definen como en el apartado [1]);

[14] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), Q es -COOR²⁰ (R²⁰ es un grupo alquenoilo sustituido o no sustituido o un grupo alquinilo sustituido o no sustituido);

[15] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1) Q¹ es -CONR²¹R²² (R²¹ y R²² son independientemente, un grupo alquenoilo sustituido o no sustituido o un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, o R²¹ y R²² se toman juntos para formar con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno representado por la fórmula (2):



donde Y^3 es un enlace sencillo, metileno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO, SO₂, NR¹⁴ (donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alquil(C2-C4)carbonilo, un grupo alcoxi(C2-C4)carbonilo o un grupo alquil(C1-C4)sulfonilo),

q^1 es un número entero seleccionado entre 0 a 4, y

R¹³ es un grupo hidroxilo, carboxi grupo, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo alcoxi(C2-C4)carbonilo;

[16] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), Z es metileno, y el Anillo A es naftaleno;

[17] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), Z es metileno, el Anillo A es un heteroanillo mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 un átomos de oxígeno, y 0 o 1 átomos de azufre;

[18] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [17]: donde en la fórmula general (1) en el anterior apartado [1], el anillo heteroaromático en el Anillo A es furano, tiofeno, o piridina;

[19] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [16] a [18] descritos: donde en la fórmula general (1) en el anterior apartado [1], Q¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y¹ es alquileo C1-C5, Q² es -COOR¹⁰ (donde R¹⁰ es el mismo que se ha definido en la reivindicación 1), y m es 1;

[22] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), Y² es alquileo u oxialquileo, y Q² es -COSR¹⁰ o -CONR¹¹R¹² (R¹⁰, R¹¹, y R¹² son los mismos que se han definido en el apartado [1]);

[23] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1]: donde en la fórmula general (1), Y² es un grupo divalente de un heteroanillo monocíclico saturado que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre 1-2 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre sustituidos o no sustituidos (dichos átomos de azufre se pueden oxidar con 1 o 2 átomos de oxígeno);

[24] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [23]: donde un grupo divalente del heteroanillo monocíclico saturado es piperazin-1,4-diilo;

[25] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [23] o [24]: donde en la fórmula general (1), Q² es -COOR¹⁰ (donde R¹⁰ es el mismo que se ha definido en el apartado [1]);

[26] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [25], donde en la fórmula general (1), el sustituyente o los sustituyentes con los que están sustituidos el grupo alquilo, el grupo alquenoilo o el grupo alquinilo en R¹⁰, R¹¹, R¹², R²⁰, R²¹ y R²², son al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

[27] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [25], donde R es un átomo de hidrógeno, alquilo grupo, un grupo alcoxi, o un átomo de halógeno;

[28] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1], donde en la fórmula general (1), Z es metileno, el Anillo A es benceno, Q¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y¹ es alquileo C1-C5, Y² es un enlace sencillo, Q² es -COOR²³ (donde R²³ es un grupo alquilo sustituido con un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino), y m es 1;

[29] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1], donde en la fórmula general (1), Z es metileno, el Anillo A es benceno, Q¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y¹ es alquileo C1-C5, Y² es un enlace sencillo, y Q² es -COSR²⁴ (donde R²⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo amino sustituido o no sustituido);

[30] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en el anterior apartado [1], donde en la fórmula general (1), Z es metileno, el Anillo A es benceno, Q¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y¹ es alquileo C1-C5, Y² es un enlace sencillo, y Q² es -CONR²⁵R²⁶ (donde R²⁵ es un átomo de hidrógeno un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, o un grupo alquinilo, y R²⁶ es un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo amino sustituido o no sustituido);

[31] El compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [30], donde en la fórmula general (1), X¹ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR¹ (R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo);

[32] Un medicamento que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [30] como ingrediente activo;

[33] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;

- [34] Un agente inmunorregulador que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;
- [35] Un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades virales que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;
- [36] Un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades alérgicas que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;
- [37] Un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades alérgicas descrito en el apartado [36] donde la enfermedad es el asma o dermatosis atópica;
- [38] Un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades cancerosas que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;
- [39] Una preparación administrable tópicamente que contiene el compuesto de adenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los anteriores apartados [12] a [31] como ingrediente activo;
- [40] La preparación administrable tópicamente descrita en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11], donde la preparación es un agente profiláctico y terapéutico para enfermedades virales, enfermedades dérmicas o enfermedades alérgicas;
- [41] La preparación administrable tópicamente descrita anteriormente
[40] donde la enfermedad alérgica es el asma;
- [42] La preparación administrable tópicamente descrita anteriormente.
[40] donde la enfermedad alérgica es dermatosis atópica;
- [43] La preparación administrable tópicamente descrita en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11], y [39] a [42] donde la vida media en suero del compuesto de fórmula general (1) es menor de 1 hora;
- [44] La preparación administrable tópicamente descrita en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11], y [39] a [42] donde la vida media en S9 de hígado del compuesto de fórmula general (1) es menor de 1 hora;
- [45] La preparación administrable tópicamente descrita en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11], y [39] a [42] donde la concentración en suero de interferón es menor de 10 IU/ml después de administrar tópicamente dicho compuesto; y
- [46] La preparación administrable tópicamente descrita en uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11], y [39] a [42] donde la preparación es una formulación para inhalación.
- La modalidad de la presente invención se describe con detalle más abajo.
- El "halógeno" incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, especialmente preferiblemente un átomo de flúor y un átomo de cloro.
- El "grupo alquilo" incluye un grupo alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo pentilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo grupo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilperitilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo nonilo, un grupo decilo etc., preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄.
- El radical alquilo en el "grupo alquilcarbonilo", el "grupo alquilsulfonilo", el "grupo alquilamino" y el "grupo dialquilamino" incluye lo mismo que el grupo alquilo anterior. Dos radicales alquilo en el grupo dialquilamino anterior pueden ser iguales o diferentes.
- El "grupo cicloalquilo" incluye un grupo monocicloalquilo de 3 a 8 miembros, tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, etc.
- El "grupo alcoxi" incluye un grupo alcoxi C₁-C₁₀ lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metiletoxi, un grupo butoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1-metilpropoxi, un grupo 1,1-dimetiletoxi, un grupo pentoxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilpropoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo 1,1-dimetilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 1-metilpentiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo heptiloxi, un grupo 1-metilhexiloxi, un grupo 1-etilpentiloxi, un grupo octiloxi, un grupo 1-metilheptiloxi, un grupo 2-etilhexiloxi, un grupo noniloxi, un grupo deciloxi, etc., preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₄.
- El radical alcoxi en el "grupo alcoxycarbonilo" es el mismo que el grupo alcoxi anterior.
- El "grupo alqueno" incluye, un grupo alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 enlaces dobles, tal como un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metilenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 1-octenilo, etc., preferiblemente un grupo alqueno C₂-C₄.

El grupo "cicloalquenilo" incluye un grupo monocicloalquenilo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o 2 enlaces dobles, tal como un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentadienilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo ciclohexadienilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo cicloheptadienilo, un grupo ciclooctenilo, etc.

5 El "grupo alquinilo" incluye un grupo alquinilo C₂-C₈ lineal o ramificado que tiene 1 o 2 enlaces triples, tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 5-pentinilo, un grupo 1-metil-3-butinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 2-hexinilo, etc., preferiblemente un grupo alquinilo C₂-C₄.

El "grupo arilo" incluye un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo.

El "grupo heterocíclico" incluye un grupo heteroaromático o un grupo heterocíclico alifático.

10 El "grupo heteroaromático" incluye un grupo heteroaromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 0 a 3 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno, y 0 o 1 átomos de azufre, tal como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, etc. La posición de unión en dicho grupo heteroaromático no está limitada y dicho grupo heteroaromático puede estar unido a través de un átomo de carbono

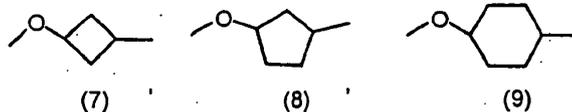
15 o un átomo de nitrógeno opcional del mismo.
El "grupo heterocíclico alifático" incluye un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 0 a 3 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno, y 0 o 1 átomos de azufre, tal como un grupo pirrolidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo 1-oxotiomorfolinilo, un grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, etc. La posición de unión en dicho grupo heterocíclico alifático no está limitada y dicho grupo heterocíclico alifático se puede unir a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno opcional del mismo.

20 "Alquilenilo" incluye un grupo alquilenilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 1-metilmetileno, 1-etilmetileno, 1-propilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2-metiltetrametileno, 3-metilpentametileno, etc.

25 "Oxialquilenilo" incluye un grupo oxialquilenilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como a un grupo divalente mostrado como -OCH₂-, -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₄-, -O(CH₂)₅-, -O(CH₂)_s-, -OCH(CH₃)-, -OCH(CH₂CH₃)-, -O-CH(CH₂CH₂CH₃)-, -OCH(CH₂)CH₂-, -OCH₂CH(CH₃)-, -OCH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH₂CH(CH₂)CH₂-, -OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, o OCH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-.

30 "Cicloalquilenilo" incluye un grupo cicloalquilenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, tal como. 1,3-ciclobutanodiilo, 1,3-ciclopentanodiilo, 1,3-ciclohexanodiilo, 1,4-ciclohexanodiilo, 1,3-cicloheptanodiilo, 1,5-cicloheptanodiilo, etc.

"Oxicicloalquilenilo" incluye un grupo oxialquilenilo monocíclico de 4 a 7 miembros, tal como a un grupo divalente seleccionado entre las siguientes fórmulas (7) ~ (9):



35 Un "anillo hidrocarbonado aromático mono o bicíclico de 6 a 10 miembros" en el Anillo A incluye un anillo de benceno o un anillo de naftaleno.

"Un anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 0, a 2, átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno y 0 o 1 átomos de azufre" en el Anillo A incluye un anillo de pirrol, un anillo de piridina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de triazina, un anillo de indol, un anillo de benzofurano, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzimidazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de quinolina, un anillo de quinazolina, un anillo de purina, etc., preferiblemente un anillo de piridina, un anillo de furano y un anillo de tiofeno.

40 "El grupo divalente de un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre 1 o 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre (dichos átomos de azufre se pueden oxidar con 1 o 2 átomos de oxígeno)" en Y² incluye un grupo pirrolidinodiilo, un grupo piperidinodiilo, un grupo piperazinodiilo, un grupo morfolinodiilo, un grupo tiomorfolinodiilo, un grupo 1-oxotiomorfolinodiilo, un grupo 1,1-dioxotiomorfolinodiilo, etc. y el anillo se puede unir a través de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno opcional con el anillo A y Q² adyacentes. Los grupos divalentes preferibles de dicho heterociclo saturado que contiene uno o varios átomos de nitrógeno son un grupo 1,3-pirrolidinodiilo, un grupo 1,4-piperazinodiilo grupo 1,3-piperazinodiilo, un grupo 1,4-piperidinodiilo, un grupo 1,3-piperidinodiilo, un grupo 2,4-morfolinodiilo, un grupo 2,4-tiomorfolinodiilo, un grupo 1-oxo-2,4-tiomorfolinodiilo, un grupo 1,1-dioxo-2,4-tiomorfolinodiilo, etc.

45 El sustituyente con el que está sustituido un grupo alquilo, grupo cicloalquilo, o un grupo alcoxi en R incluye un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, etc. El sustituyente o los sustituyentes son iguales o diferentes y el número de sustituyente o sustituyentes son 1 o plural, preferiblemente de 1 a 5. El sustituyente o los sustituyentes incluyen un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo dimetilamino, un grupo etilamino, etc.

50 El grupo alquilo en R incluye preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₃, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, etc. El grupo alquilo sustituido en R incluye preferiblemente, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-dimetilaminoetilo, etc. El grupo alcoxi en R incluye preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₃, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metiletoxi. El grupo alcoxi sustituido en R incluye preferiblemente un

grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-dimetilaminoetoxi, etc.

Los sustituyentes del grupo amino sustituido en R incluyen un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. El sustituyente o los sustituyentes son iguales o diferentes, y el número de sustituyentes es 1 o 2. El sustituyente o los sustituyentes incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-etoxietilo, etc. Dos sustituyentes del grupo amino sustituido en R se pueden tomar juntos para formar con el átomo de carbono adyacente un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno; y dicho heterociclo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno incluye los mismos anillos que en el heterociclo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno en el que se toman R¹¹ y R¹² para formarlo, como se menciona más abajo. Sus ejemplos son pirrolidina, N-metilpiperazina, piperidina, morfolina, etc.

Alquilenos en Y¹ incluye preferiblemente alquilenos C1-C3, tal como etileno, metilmetileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, etc.

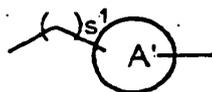
Alquilenos sustituidos con un grupo oxo en Y¹ significa un grupo divalente en el que un grupo metileno opcional que constituye el grupo alquilenos está sustituido con un grupo carbonilo, e incluye preferiblemente -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, y -CH₂CO-.

Alquilenos en Y² incluye, preferiblemente alquilenos C1-C3, tal como metileno, etileno, trimetileno, etc.

Alquilenos sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo oxo en Y² significa a un grupo divalente en el que un grupo metileno opcional que constituye el grupo alquilenos está sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo, e incluye preferiblemente, -CHOHCH₂-, -CH₂CHOHCH₂-, -CH₂CHOH-, COCH₂-, -CH₂COCH₂-, y -CH₂CO-.

Oxialquilenos en Y² incluye un grupo divalente, preferiblemente, tal como -OCH₂-, -O(CH₂)₂-, o -O(CH₂)₃- y el átomo de oxígeno en dicho grupo divalente está unido al Anillo A.

Cuando Y² es un grupo divalente de la siguiente fórmula:



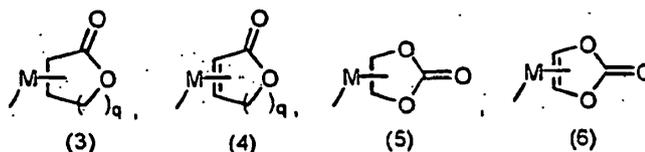
éste se puede unir en la dirección opcional.

El grupo alquilenos en Z incluye preferiblemente alquilenos C1-C3, tal como metileno, metilmetileno, etc.

El grupo alcoxi en Q¹ incluye preferiblemente, un grupo alcoxi lineal o ramificado C₁-C₄, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, etc.

Cuando Q¹ o Q² es un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en los siguientes grupos:

-COOR¹⁰; -COSR¹⁰; -OCOOR¹⁰; -OCOR¹⁰; -CONR¹¹R¹²; -OCONR¹¹R¹² (donde, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se definen como antes); y un grupo que se selecciona del grupo de las siguientes fórmulas (3) - (6):



donde M y q se definen como antes,

el grupo sustituyente con el que está sustituido el grupo alquilo, el grupo alquilenos, el grupo alquilenos, el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalquilenos en R¹⁰, R¹¹ y R¹² incluye un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, etc. Los sustituyentes son iguales o diferentes y el número de sustituyentes es 1 o plural, preferiblemente de 1 a 5.

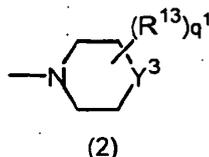
El grupo sustituyente del grupo amino sustituido anteriormente mencionado incluye un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. El sustituyente o los sustituyentes son iguales o diferentes y el número de sustituyentes es 1 o 2. Dichos dos sustituyentes se pueden tomar para formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno. Dicho heterociclo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno incluye los mismos anillos que en el heterociclo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno que se toman con R¹¹ y R¹² para formarlo, como se menciona más abajo.

El grupo arilo mencionado anteriormente incluye un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo, y un grupo 2-naftilo. El grupo heteroaromático mencionado anteriormente incluye un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, etc.

El grupo sustituyente en el grupo arilo sustituido anterior o el grupo heteroaromático sustituido anterior incluye un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de flúor, etc.; un grupo hidroxilo; grupo alquilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, etc.; un grupo alcoxi, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, etc.; un grupo amino; un grupo alquilamino; un grupo dialquilamino; un grupo alquilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno tal como un grupo trifluorometilo, etc.

El grupo sustituyente del grupo alcoxi sustituido anterior incluye un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de flúor, etc.; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, etc.; un grupo arilo sustituido o no sustituido; un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, etc. El grupo sustituyente de dicho grupo arilo o dicho grupo heteroaromático es el mismo que el sustituyente del grupo alquilo, etc. en R^{10} , R^{11} , y R^{12} anteriores.

El heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno que se toman con R^{11} y R^{12} para formarlo con el átomo de nitrógeno adyacente incluye un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 o 2 átomos de nitrógeno, 0, o 1 átomo de oxígeno, y 0 o 1 átomo de azufre y dichos átomos de azufre se pueden oxidar con 1 o 2, átomos de oxígeno. Los ejemplos de los mismos son pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxotiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina, etc. y cada uno de ellos puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcoxi o un grupo alcoxicarbonilo. Dicho heterociclo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno incluye preferiblemente un heterociclo saturado que contiene uno o varios átomos de nitrógeno de fórmula (2):



donde Y^3 es un enlace sencillo, metileno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO , SO_2 , NR^{14} (donde R^{14} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4, alquilcarbonilo C2-C4, un grupo alcoxi(C2-C4)carbonilo, o un grupo alquil(C1-C4)sulfonilo),

q^1 es un número entero seleccionado entre 0~4, y

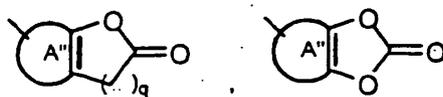
R^{13} es un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, o un grupo alcoxi(C2-C4)carbonilo.

R^{10} es preferiblemente grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido. Dicho sustituyente incluye un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo sustituido o no sustituido, y un grupo amino sustituido o no sustituido. Los ejemplos de R^{10} son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 2-benciloxietilo, un grupo 2-dimetilaminoetilo, un grupo 2-morfolinoetilo, etc.

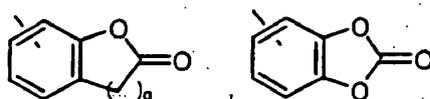
R^{11} y R^{12} son preferiblemente, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido. Dicho grupo sustituyente incluye un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, etc. Los ejemplos de R^{11} y R^{12} son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, etc. Además, un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno que se toman con R^{11} y R^{12} para formarlo con el átomo de nitrógeno adyacente es uno de los modos preferibles, tales como pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, piperidina, morfolina, etc.

Cuando Q^1 o Q^2 es grupo un grupo sustituyente opcional seleccionado entre los grupos sustituyentes anteriores, éste es preferiblemente $-COOR^{10}$, $-COSR^{10}$, $-OCOOR^{10}$, o $-CONR^{11}R^{12}$, más preferiblemente $-COOR^{10}$. Además m es preferiblemente 1.

El anillo bi- o tricíclico fusionado de 9 a 14 miembros en el que R^{10} o R^{11} se toman para formar el Anillo A adyacente en Q^2 es preferiblemente el grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas:



donde el Anillo A'' es el mismo que el Anillo A, y q es un número entero seleccionado entre 1 a 3, más preferiblemente el grupo de las siguientes fórmulas:

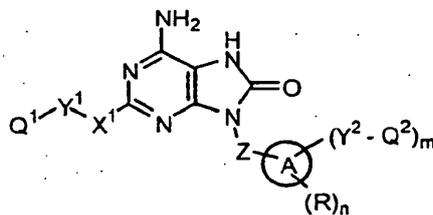


donde q es el mismo que se ha definido anteriormente.

El compuesto de adenina de la presente invención, de acuerdo con las clases de sustituyentes, pueden incluir un tautómero, un isómero geométrico, un estereoisómero o una mezcla de los mismos.

Es decir cuando está presente al menos un átomo de carbono asimétrico en un compuesto de fórmula general (1), existe un diastereómero o un enantiómero y estos isómeros aislados o una mezcla de los mismos están incluidos en la presente invención.

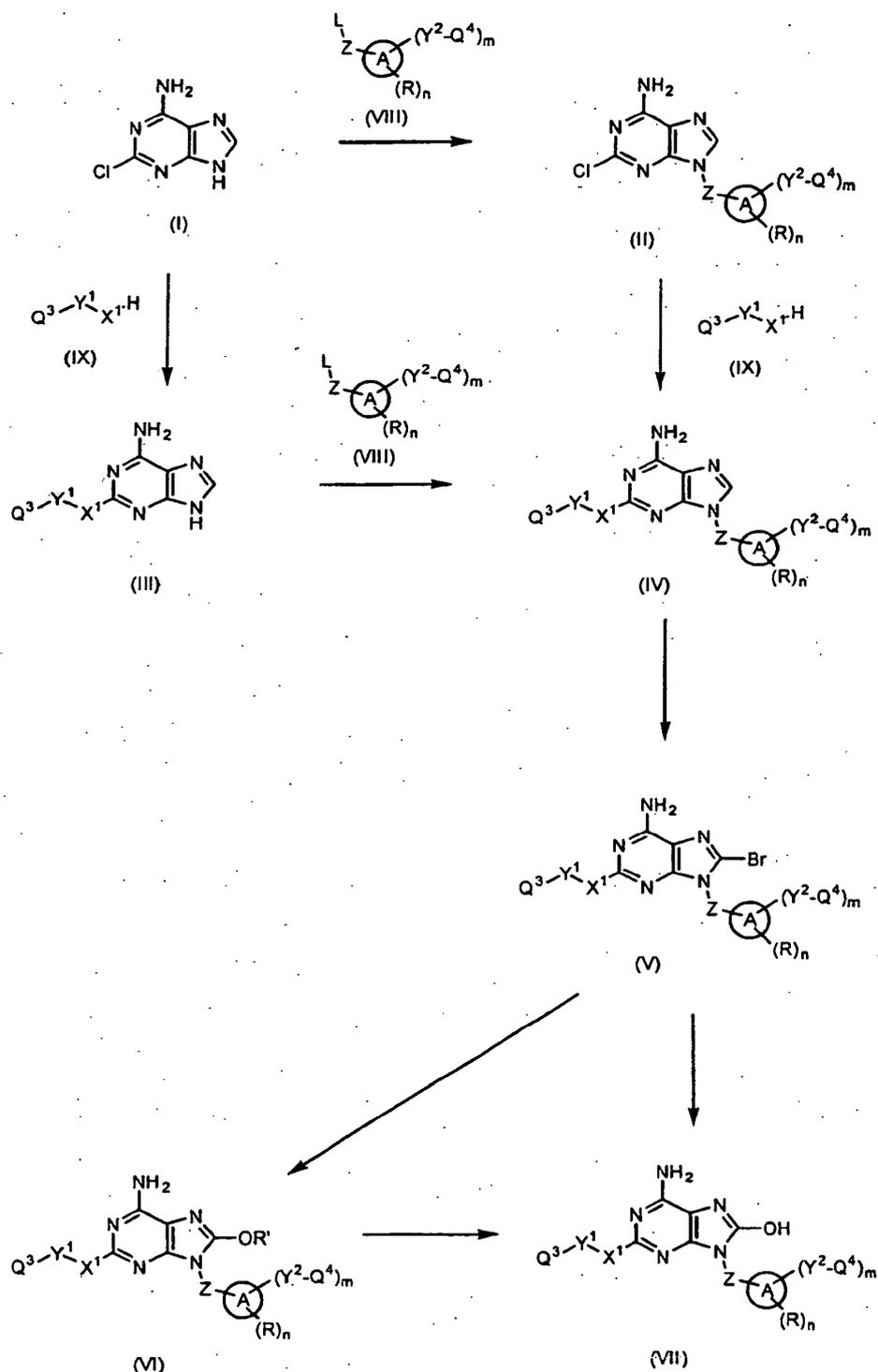
Además, el compuesto de adenina de fórmula general (1) y su tautómero son equivalentes químicamente y el compuesto de adenina de la presente memoria incluye el tautómero. Dicho tautómero es ilustrativamente un oxocompuesto de fórmula general (1')



- 5 donde el Anillo A, m, n, R, X¹, Y¹, Y², Z, Q¹, y Q² se definen como antes.
- La sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. La sal de adición de ácido incluye por ejemplo, sales inorgánicas tales como hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidroyoduro, nitrato, fosfato, etc., sales orgánicas, tales como citrato, oxalato, acetato, formato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato, etc. Las
- 10 sales de adición de bases incluyen sales con bases inorgánicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, etc., sales con bases orgánicas, tales como sal de trietilamonio, sal de trietanolamonio, sal de piridinio, sal de diisopropilamonio, y sales con aminoácidos formadas con aminoácidos alcalinos o ácidos tales como arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. El compuesto de fórmula general (1) puede formar uno o varios hidratos o uno o varios solvatos con etanol, etc.
- 15 El compuesto de fórmula general (1) se puede preparar por medio de los siguientes métodos. Las sustancias de partida que no se describen más abajo se preparan de acuerdo con el método descrito más abajo o los métodos conocidos descritos, por ejemplo, en el documento WO 98/01448 o el documento WO 99/28321 o de acuerdo con los métodos conocidos.

(Continúa en página siguiente)

Procedimiento 1:



- 5 donde en las fórmulas anteriores, Q^3 es Q^1 , o un grupo carboxi, Q^4 es Q^2 , un grupo carboxi, o un grupo hidroxi, L es un grupo eliminable, y el Anillo A, m, n, R, X^1 , Y^1 , Y^2 , Z, Q^1 y Q^2 se definen como antes.
- Un compuesto (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (I) y un compuesto (VIII) en presencia de una base. La base utilizada en esta reacción es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, etc., o un alcóxido metálico tal como t-butóxido de potasio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un hidrocarburo halogenado
- 10

disolvente tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

5 El compuesto (IV) se obtiene mediante reacción un compuesto (II) y un compuesto (IX).

Cuando X^1 es NR^1 , la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. La base incluye por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglima, etc., un disolvente alcohólico tal como propanol, butanol, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, etc. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 50°C a 200°C.

10 Cuando X^1 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. La base incluye por ejemplo, un metal alcalino tal como sodio, potasio, etc., un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglima, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 50°C a 200°C.

15 Además, en la etapa de un compuesto (I) a un compuesto (IV), en primer lugar se puede sintetizar un compuesto (III) de la misma manera que en el método anterior y a continuación el producto (III) se puede hacer reaccionar con un compuesto (VIII) para proporcionar un compuesto (IV).

20 Un compuesto (V) se puede preparar sometiendo a bromación un compuesto (IV). El agente de bromación es bromo, perbromuro de ácido bromhídrico, N-bromosuccinimida, etc. Se puede añadir acetato de sodio como promotor de la reacción en esta reacción. El disolvente es un hidrocarburo halogenado disolvente tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, dicloroetano, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, etc., ácido acético, disulfuro de carbono, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

25 Un compuesto (VI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (V) con un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etc.

30 El disolvente es un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, etc., un alcohol disolvente tal como metanol correspondiente al alcóxido metálico utilizado en esta reacción etcétera. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

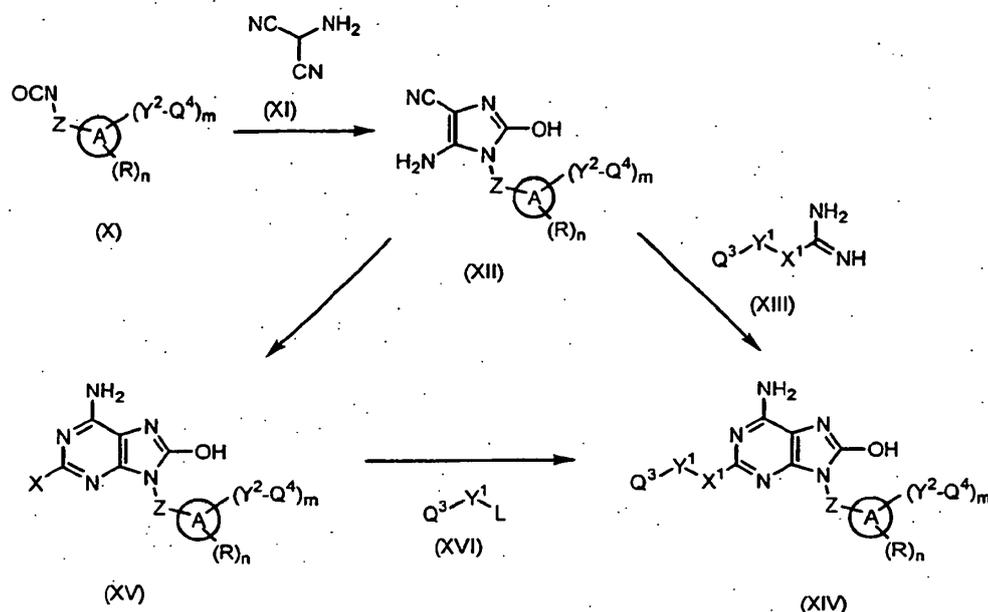
35 Un compuesto (VII) se obtiene tratando un compuesto (VI) o un compuesto (V) en condiciones ácidas.

40 El ácido es por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc., un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, etc. El disolvente es por ejemplo, agua, una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Dicho disolvente orgánico incluye un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, acetonitrilo, etc., un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

El compuesto donde X^1 es un enlace sencillo en un compuesto de fórmula general (1) se puede preparar por medio del método descrito en los ejemplos de la presente memoria. Los intermedios correspondientes a un compuesto (III) se pueden preparar de acuerdo con el método descrito anteriormente en el documento WO 98/01448.

(Continúa en página siguiente)

Procedimiento 2



donde el Anillo A, m, n, R, X¹, Y¹, Y², Z, Q³ y Q⁴ se definen como antes, X es un grupo amino, un grupo hidróxi, o un grupo mercapto y L es un grupo eliminable.

Un compuesto (XII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (X) y un compuesto (XI) en presencia de una base.

La base es por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etc. El disolvente es por ejemplo, un hidrocarburo halogenado disolvente tal como cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Un compuesto (XIV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (XII) y un compuesto (XIII) en presencia o ausencia de una base.

La base es por ejemplo, una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglima, etc., un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

En la etapa de un compuesto (XII) a un compuesto (XIV), se puede sintetizar un compuesto (XV) y el producto (XV) se puede hacer reaccionar para proporcionar un compuesto (XIV).

Un compuesto (XV) donde X es un grupo amino se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (XII) y guanidina en presencia o ausencia de una base. La base es, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglima, etc., un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Un compuesto (XV) donde X es un grupo hidróxi se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (XII) y urea en presencia o ausencia de una base. La base es, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglima, etc., un

alcohol disolvente tal como metanol, etanol, etc., un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Un compuesto (XV) donde X es un grupo mercapto se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (XII) y isocianato de benzoilo en presencia o ausencia de una base y a continuación, sometiendo el producto a una reacción de ciclación. La base utilizada en la reacción con isocianato de benzoilo es por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

La base utilizada en la reacción de ciclación es un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., un alcóxido metálico, tal como metóxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc. El disolvente es un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, etc., un disolvente alcohólico tal como etanol, 2-propanol, etc., un disolvente aprótico tal como, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Un compuesto (XIV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto (XV) y un compuesto (XVI) en presencia de una base.

La base es por ejemplo, un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio, etc., un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, etc., una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., un alcóxido metálico tal como t-butóxido de potasio, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico tal como, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

30 Procedimiento 3

Cuando Q^3 o Q^4 es un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en las anteriores fórmulas generales (II) ~ (XVI), éste se puede convertir en Q^1 o Q^2 , respectivamente mediante el método conocido por los expertos en la técnica o un método similar, por ejemplo, el método descrito por R. C. Larock en "Comprehensive Organic Transformation (VCH Publishers, Inc, 1989)".

La reacción se explica concretamente más abajo.

(1) Cuando Q^1 o Q^2 es $-COOR^{10}$:

Después de convertir un intermedio del compuesto de la presente invención, es decir un ácido carboxílico en un haluro de ácido, el haluro de ácido se hace reaccionar con $R^{10}OH$ para proporcionar un éster. El agente halogenante es por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, etc. El disolvente es por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico tal como, tolueno, xileno, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente. La base utilizada en la reacción de esterificación es por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc. El disolvente es por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

(2) Cuando Q^1 o Q^2 es $-CONR^{11}R^{12}$:

Después de convertir un intermedio del compuesto de la presente invención, es decir un ácido carboxílico en un haluro de ácido, el haluro de ácido se hace reaccionar con $R^{11}R^{12}NH$ para proporcionar una amida. El ácido carboxílico y $R^{11}R^{12}NH$ se pueden condensar para proporcionar la amida también. La base utilizada en la reacción con el haluro de ácido es por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, etc., un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, etc., un compuesto de litio orgánico tal como butil litio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc. El disolvente utilizado en esta reacción es un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de esterificación activo. El agente condensante es, por ejemplo, un compuesto de carbodiimida tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, etc. El agente de esterificación es, por ejemplo, N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, etc. El disolvente es un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

(3) Cuando Q¹ o Q² es -OCOOR¹⁰, -OCOR¹⁰ o -OCONR¹¹R¹²:

El intermedio del compuesto de la presente invención, es decir un grupo hidroxilo y L¹COOR¹⁰, L¹COR¹⁰, o L¹CONR¹¹R¹² (donde L¹ es un grupo eliminable, preferiblemente un átomo de halógeno, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de una base para proporcionar un derivado carbonato, un compuesto acilado y un derivado de uretano, respectivamente. La base es, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina. El disolvente es un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

(4) Cuando Q¹ o Q² es una cualquiera de las fórmulas (3) ~ (6):

En caso de que la fórmula (3) o (4) sea un anillo de lactona, dicho compuesto se prepara tratando un ácido hidroxicarboxílico con un ácido. El ácido es un ácido inorgánico tal como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc., o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. También se puede utilizar un anhídrido de ácido tal como anhídrido de ácido acético. El disolvente es agua, un disolvente orgánico o una mezcla de agua y el disolvente orgánico. El disolvente orgánico es un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como benceno, acetonitrilo, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

En caso de que la fórmula (5) o (6) sea un carbonato cíclico, dicho compuesto se prepara haciendo reaccionar un compuesto dihidroxilado con trifosgeno en presencia de una base. La base es una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc. El disolvente es un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, cloruro de metileno, etc., un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, etc., un disolvente aprótico tal como, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo en el intervalo de alrededor de 0°C a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Cualquier compuesto utilizado en el procedimiento 1 o 2 se puede utilizar como sustancia de partida en cada etapa descrita en el procedimiento 3 y cada etapa descrita en el procedimiento 3 puede utilizar cualquier etapa descrita en el procedimiento 1 o 2, con tal que no influya la reacción en el post-procedimiento.

Cuando el compuesto de adenina de la presente invención, su intermedio o su sustancia de partida tiene un grupo funcional, la introducción del grupo sustituyente o la reacción de conversión en el grupo funcional se puede llevar a cabo de acuerdo con el método convencional conocido en la técnica, si fuera necesario, en una etapa apropiada, esto es, una etapa en la mitad del procedimiento 1 o 2. Estos métodos se describen en Jikken Kagaku Koza editado por Nippon Kagakukai, Maruzen, o Comprehensive Organic Transformations, de R.C.Lalock (VCH Publishers, Inc, 1989), etc. Como reacción conversión en el grupo funcional, se ilustran la acilación o sulfonilación por medio del uso de un haluro de ácido, un haluro de sulfonilo, etc., la alquilación por medio del uso de un haluro de alquilo, etc., la hidrólisis, la Reacción de Friedel-Crafts o la reacción de formación de un enlace C a C. tal como la reacción de Wittig, etc., la reacción de oxidación o reducción, etc.

Además, cuando el compuesto de la presente invención o el intermedio del mismo tienen un grupo funcional tal como un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, etc., el compuesto se puede someter a una reacción de protección o desprotección, si fuera necesario. Los grupos protectores preferibles, los métodos de protección y los métodos de desprotección se explican en detalle en Protective Groups in Organic Synthesis 2^a Edición (John Wiley & Sons, Inc.; 1990) etcétera.

El compuesto de fórmula general (1) de la presente invención y el intermedio para la su preparación se pueden purificar por medio del método conocido en la técnica tal como cromatografía en columna (p. ej., cromatografía de gel de sílice, cromatografía de intercambio iónico), recristalización, etc. El disolvente para la recristalización incluye un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, 2-propanol, etc., un disolvente etérico tal como éter etílico, etc., un éster disolvente tal como acetato de etilo, etc., un disolvente hidrocarbonado aromático tal como benceno, tolueno, etc., un disolvente cetónico tal como acetona, etc., un disolvente hidrocarbonado tal como hexano etc., un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, acetonitrilo, agua o una mezcla de los mismos. Otros métodos de purificación se explican en Jikken Kagaku Koza Vol. 1 (editado por Nippon Kagaku Kai, Maruzen).

El compuesto de fórmula general (1) de la presente invención que tiene uno o más centros asimétricos se puede preparar mediante el método convencional utilizando una sustancia de partida que tenga uno o más átomos de carbono asimétricos, o de otro modo en el modo del procedimiento para de preparación mediante la introducción de uno o varios centros asimétricos. Por ejemplo, el compuesto enantiomérico se puede preparar utilizando un compuesto ópticamente activo como compuesto de partida o mediante resolución óptica en una manera apropiada del procedimiento de preparación. La resolución óptica se lleva a cabo por medio del método del diastereómero, es decir mediante la formación de la sal del compuesto de fórmula general (1) de la presente invención o un intermedio del mismo con un ácido ópticamente activo tal como un ácido monocarboxílico (p. ej., ácido mandélico, N-benciloxialanina, ácido láctico, etc.), un ácido dicarboxílico (p. ej., ácido tartárico, ácido o-diisopropilidentartárico,

ácido málico, etc.), un ácido sulfónico (p. ej., ácido canforsulfónico, ácido bromocanforsulfónico, etc.) en un disolvente inerte tal como un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), un disolvente etérico (p. ej., éter dietílico, etc.), un éster disolvente (p. ej., acetato de etilo; etc.), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., tolueno, etc.), un disolvente aprótico (p. ej., acetonitrilo, etc.), o una mezcla de los mismos.

5 El compuesto de fórmula general (1) de la presente invención o un intermedio del mismo que tiene un grupo funcional ácido tal como un grupo carboxi, se puede preparar por medio de la formación de la sal con una amina ópticamente activa (una amina orgánica tal como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina, estricnina, etc.).

10 La formación de la sal se lleva a cabo en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente. Con el fin de promover la pureza óptica del compuesto objeto, es preferible subir una vez la temperatura a alrededor del punto de ebullición del disolvente. El rendimiento se puede aumentar enfriando la mezcla de reacción, si fuera necesario, antes de filtrar un precipitado cristalizado. La cantidad del ácido o la amina ópticamente activos es preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 2,0 moles por sustrato, más preferiblemente de alrededor de 1 mol. El precipitado se recristaliza, si fuera necesario, en un disolvente inerte tal como un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), un disolvente etérico (p. ej., éter etílico, etc.), un éster disolvente (p. ej., acetato de etilo, etc.), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., tolueno, etc.), un disolvente aprótico (p. ej., acetonitrilo, etc.), una mezcla de los mismos para proporcionar un compuesto ópticamente puro. Además, si fuera necesario, una sal resuelta ópticamente se trata con un ácido o una base por medio del método convencional para proporcionar una forma libre.

20 El compuesto de adenina de la presente invención, y uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables muestra actividad inductora de interferón, y/o actividad supresora de la producción de IL-4 e IL-5, y por lo tanto, es eficaz como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades virales, enfermedades alérgicas, o dermatosis. Además, el compuesto de adenina de la presente invención, uno de sus tautómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están caracterizados porque, cuando se administran tópicamente, muestran un efecto médico en la lesión aplicada, pero generalizadamente no muestran ninguna actividad farmacológica puesto que el compuesto es convertido por medio de una enzima in vivo en otro compuesto (compuesto degradado) que tiene un efecto médico reducido sustancialmente y por lo tanto, es útil como agente administrado tópicamente. El efecto médico utilizado en la presente memoria significa una actividad farmacológica del compuesto, tal como actividad inductora de interferón, actividad supresora de la producción de IL-4 y/o actividad supresora de la producción de IL-5, etc.

30 El efecto médico del compuesto degradado es preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 100 veces, adicionalmente más preferiblemente 1000 veces reducido en comparación con el del compuesto de origen.

Dichas actividades farmacológicas se pueden evaluar por medio del método de medición convencional conocido en la técnica, preferiblemente por medio del método de medición in vitro. Por ejemplo, se ilustran los métodos descritos en Method in ENZYMOLOGY (Academic press), etc. o el método que utiliza el Kit ELISA comercializado (p. ej., AN' ALYSA (Immunoassay System), etc.), o el método descrito en el Ejemplo de la presente memoria, etc.

35 Por ejemplo, midiendo la actividad inductora de interferón mediante un ensayo biológico mediante el uso de células de bazo de ratón, se puede comparar la cantidad de cada inducción de interferón (IU)/ml a la misma concentración del compuesto de origen (el compuesto de la presente invención) y el compuesto degradado. Además, cada concentración que muestra la cantidad definida de producción de interferón también se puede comparar con el compuesto de origen y su compuesto degradado.

40 En cuanto a la actividad farmacológica, se ilustra la actividad in vivo causada por la actividad inductora de interferón, etc. Dicha actividad in vivo incluye la actividad activadora del sistema inmunitario con síntomas de tipo influenza-, etc. La actividad activadora del sistema inmunitario incluye la inducción de actividad citotóxica tal como células NK, etc. Los síntomas de tipo influenza incluyen fiebre, etc. La fiebre significa el aumento de la temperatura corporal de un mamífero, por ejemplo, en caso de los seres humanos, la fiebre significa que la temperatura corporal sube más que la temperatura normal. El método de administración tópica no está limitado, y la administración se realiza en caso de administración a través de la cavidad nasal, los alvéolos o las vías respiratorias, mediante aireación o inhalación, en caso de administración en la piel, extendiéndola sobre la piel, y en caso de administración al ojo, por medio de gotas para los ojos, etc. La administración preferible se realiza mediante aireación o inhalación.

50 También se puede confirmar que el compuesto de la presente memoria, cuando se administras tópicamente, es convertido en un compuesto degradado en la sangre, etc. en seres humanos o animales por ejemplo, mediante su vida media en suero o en la fracción S9 de hígado in vitro. El método de ensayo para determinar la vida media del compuesto de la presente invención in vitro es conocido.

55 El "compuesto degradado" anterior significa un compuesto que tiene un grupo carboxi o un grupo hidroxilo que se prepara hidrolizando el enlace amida o el enlace éster contenido en el sustituyente o los sustituyentes, Q¹ y/o Q² en la fórmula general (1).

El método de medición de la vida media en la fracción S9 de hígado, del compuesto de la presente invención es el siguiente:

60 El compuesto de la presente invención se añade a una disolución de la fracción S9 de hígado, y la mezcla se incuba a 37±0,5°C durante 5 minutos a 2 horas. Analizando cuantitativamente en el intervalo definido la cantidad del compuesto de la presente invención que queda en la disolución de la fracción S9 de hígado con HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), etc., se calcula la constante de la velocidad de extinción y se calcula la vida media. La fracción S9 de hígado significa el sobrenadante preparado homogeneizando el hígado de mamífero en una disolución acuosa, tal como solución salina fisiológica, solución de sacarosa, solución de KCl, etc., centrifugando el producto homogeneizado a 9000xg y recogiendo su fracción de

sobrenadante. La disolución acuosa se utiliza usualmente de 2 a 4 veces como mucho con respecto a la cantidad de hígado. Se utilizan hígados de ser humano, perro, conejo, cobaya, rata, ratón, etc. Si fuera necesario se puede utilizar la fracción S9 de hígado diluida con tampón, etc.

5 El método de medición de la vida media en suero del compuesto de la presente invención el siguiente:

10 El compuesto de la presente invención se añade a la disolución de suero, y la mezcla se incuba a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante 5 minutos a 2 horas. Analizando cuantitativamente en el intervalo definido la cantidad del compuesto de la presente invención restante en la disolución de suero con HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), etc., se calcula la constante de la velocidad de extinción y se calcula la vida media. Se ilustra el método descrito en el Ejemplo.

15 El suero en la presente memoria significa la fracción de sobrenadante obtenida excluyendo los hemocitos y el factor de coagulación de la sangre mediante centrifugación, etc. Se puede utilizar suero diluido con tampón, etc..

El compuesto de la presente invención se forma en la preparación para la administración tópica. La preparación se forma por medio de un método conocido convencional y la preparación puede contener vehículos, excipientes, aglutinantes, estabilizadores, tampones, agentes solubilizantes, agentes isotónicos, etc. habituales.

20 Los ejemplos de la preparación para su administración tópica son pomadas, lociones, cremas, geles, cintas, parches dérmicos, emplastos, pulverizaciones, aerosoles, o soluciones/suspensiones acuosas para pulverización utilizadas para inhalador o cartucho para insuflador, gotas oculares, gotas nasales, polvos para administración tópica, etc.

25 Las pomadas, cremas y geles contienen usualmente de 0,01 a 10% p/p del compuesto de la presente invención. Una base acuosa u oleosa utilizada en los mismos puede contener agentes aumentadores de la viscosidad y/o agentes gelificantes y/o disolventes adecuados. Dicha base incluye por ejemplo, agua y/o parafina líquida o un aceite tal como escualeno, diversos ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales tales como aceite de araquis, aceite de ricino, aceites animales tales como escualeno o polietilenglicol. El agente aumentador de la viscosidad y el agente gelificante incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicol, grasa de lana de oveja, cera de abejas, carboximetileno y un derivados de celulosa y/o un agente emulsionante no iónico tal como monoestearato de glicerina.

30 La loción contiene usualmente de 0,01 a 10% p/p del compuesto de la presente invención y la preparación para loción se puede formular mediante una base acuosa u oleosa y puede contener usualmente un agente emulsionante, un estabilizador, un agente dispersante, un agente suspensor, o un agente aumentador de la viscosidad.

El polvo para administración externa contiene usualmente de 0,01 a 10% p/p del compuesto de la presente invención y se puede elaborar a partir de bases adecuadas tales como talco, lactosa o almidón.

35 La preparación para gotas oculares se puede formar mediante una base acuosa o no acuosa y puede contener un agente dispersante, un agente solubilizante, un agente suspensor o un conservante.

La pulverización se puede formar en una disolución o suspensión acuosa por ejemplo, utilizando un impulsor líquido adecuado, o en aerosoles distribuidos a partir de una bolsa presurizada tal como un inhalador de dosis medidas.

40 El aerosol adecuado para la inhalación es una suspensión o una disolución y puede contener usualmente el compuesto de la presente invención y un impulsor adecuado tal como un fluorocarbono, un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o una mezcla de los mismos, especialmente un hidrofluoroalcano, más especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. El aerosol puede contener adicionalmente, si fuera necesario, excipientes bien conocidos en la técnica, tales como un tensioactivo tal como ácido oleico o lecitina y un co-disolvente tal como etanol.

45 Se puede formar una cápsula de gelatina o un cartucho utilizado para el inhalador o insuflador utilizando una mezcla en polvo y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, etc., para inhalar el compuesto de la presente invención. Cada cápsula o cartucho puede contener $20 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$ del compuesto de la presente invención. En cuanto a otro método, el compuesto de la presente invención se puede administrar sin ningún excipiente tal como lactosa.

50 La cantidad del compuesto de la presente invención contenida en la preparación para su administración externa depende de la clase de preparación, pero es generalmente de 0,001 a 10% en peso, preferiblemente de 0,005 a 1% en peso. En el caso del polvo para inhalación, la cantidad del compuesto de la presente invención se encuentra en un intervalo de 0,1 a 5% en peso.

55 Con respecto al aerosol cada cantidad medida o cantidad expulsada (pulverizada) del compuesto de la presente invención es preferiblemente de $20 \mu\text{g}$ a $2000 \mu\text{g}$, preferiblemente de alrededor de $20 \mu\text{g}$ a $500 \mu\text{g}$. La dosificación es de una o varias veces (por ejemplo, 2, a 4 o 8, veces) al día. Se administran de una a tres unidades de dosificación cada vez.

60 La composición de la presente invención se puede administrar combinada con otro medicamento terapéuticamente eficaz. Cuando se administra como antiastmático, la composición de la presente invención se puede utilizar combinada con un agonista del receptor β_2 de adrenalina, un antihistaminéico o un agente antialérgico, especialmente un agonista del receptor β_2 de adrenalina. Cada medicamento utilizado en una combinación se puede administrar al mismo tiempo o en diferentes momentos separadamente o en forma de una mezcla de los mismos.

65 **Ejemplo**

La presente invención se explica en detalle mediante los Ejemplos de ilustración y los Ejemplos de referencia de más abajo.

Ejemplo de referencia 1

5

2-Butoxiadenina

Después de disolver sodio (13,56 g, 590 mmoles) en n-butanol (480 ml), se añadió a esto 2-cloroadenina. (4,0 g, 23,59 mmoles) y la mezcla se agitó a 140°C durante 19 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió a esto agua (400 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Y a continuación la capa orgánica se separó y se concentró. Se añadió agua (400 ml) al residuo y la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (3,72 g, 17,97 mmoles, rendimiento 76%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 2

3-Bromometilbenzoato de metilo

Se disolvió cloruro de 3-bromometilbenzoilo (1,96 g, 10,37 mmoles) en metanol (20 ml), y se añadió a esto trietilamina (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 10,29 mmoles, rendimiento: 97%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 3

2-Butoxi-9-(3-metoxicarbonilbencil)adenina

Después de añadir 2-butoxiadenina (0,66 g, 3,19 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 1 y carbonato de potasio (0,80 g, 5,79 mmoles) a DMF (40 ml), se añadió a esto el compuesto (1,99 g, 10,78 mmoles) obtenido por medio del Ejemplo de referencia 2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 50/1) para proporcionar el compuesto del título. (0,50 g, 1,41 mmoles, rendimiento: 44%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia: 4

8-Bromo-2-butoxi-9-(3-metoxicarbonilbencil)adenina

40

Después de disolver 2-butoxi-9-(3-metoxicarbonilbencil)adenina (0,41 g, 1,54 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 3, y acetato de sodio (1,14 g, 13,90 mmoles) en ácido acético (50 ml), se añadió a esto bromo (0,1 ml, 7,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5, horas. Después de eliminar el disolvente el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Después de lavar la capa orgánica con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución saturada de hidrogenosulfito de sodio y salmuera saturada por ese orden, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 1,04 mmoles, rendimiento: 90%) en forma de un alquitrán de color amarillo.

45

Ejemplo de referencia 5**2-Butoxi-9-(3-carboxibencil)-8-metoxiadenina**

5 Después de disolver sodio (0,49 g, 21,30 mmoles) en metanol (50 ml), se añadió a esto 8-bromo-2-butoxi-9-(3-metoxicarbonilbencil)adenina (0,22 g, 0,51 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 4 y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 horas. Después de dejar enfriar, la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró. El residuo se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 0,35 mmoles, rendimiento: 69%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 6**2-n-Butilaminoadenina**

15 Se hicieron reaccionar 2-cloroadenina (6,0 g, 35,4 mmoles) y n-butilamina (30 ml) en un autoclave (200 ml) a 130°C durante 150 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida el residuo se vertió en agua para precipitar el sólido. El sólido precipitado se lavó sucesivamente con cloruro de metileno y metanol para proporcionar el compuesto del título (2,08 g, rendimiento 30%) en forma de un sólido en polvo de color naranja amarillento.

Ejemplo de referencia 7**9-Bencil-2-(2-hidroxiethylamino)adenina**

25 Se agitó 9-bencil-2-cloroadenina (1,0 g, 3,8 mmoles) en 2-aminoetanol (8 ml) a 110°C durante 4 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,1g, 3,8 mmoles), rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 8**9-Bencil-8-bromo-2-(2-hidroxiethylamino)adenina**

35 La 9-bencil-2-(2-hidroxiethylamino)adenina (100 mg, 0,35 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia. 7 se disolvió en ácido acético y a esto se le añadió bromo/ácido acético 2,0 M (0,18 ml, 0,36 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la disolución se neutralizó con una disolución de hidróxido de sodio al 40% enfriando con hielo y el precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,36 mmoles, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 9**2-(2-Hidroxiethylamino)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 7.

Ejemplo de referencia 10**8-Bromo-2-(2-hidroxiethylamino)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 8.

Ejemplo de referencia 11**2-(2-Hidroxiethylamino)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

55 Después de disolver sodio (2,1 g, 91 mmoles) en etilenglicol (30 ml), se añadió a esto 2-cloro-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina (3,0 g, 11 mmoles) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió a esto agua (80 ml) y el precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 10 mmoles, rendimiento: 94%) en forma de un sólido de color blanco..

Ejemplo de referencia 12**8-Bromo-2-(2-hidroxietoxi)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 8.

Ejemplo de referencia 13**2-(2-Hidroxietoxi)-8-metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

10 Después de suspender la 8-bromo-2-(2-hidroxietoxi)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (2,3 g, 7,7 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 12 en una mezcla de una disolución 1 N de hidróxido de sodio (30 ml) y metanol (30 ml), la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (670 mg, 2,0 mmoles, rendimiento: 26%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 14**2-(2-(N,N-Dimetilaminocarboniloxi)etoxi)-8-metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

20 La 2-(2-hidroxietoxi)-8-metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (200 mg, 0,61 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 13, dimetilaminopiridina (5 mg, 0,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,32 mmoles, 1,8 mmoles) se disolvieron en una mezcla disolvente de piridina (2 ml) y dimetilformamida (2, ml), y a esto se le añadió enfriando con hielo cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,1 ml, 12 mmoles). La mezcla se agitó durante 21 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (66, mg, 0,16 mmoles, rendimiento: 27%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia

30 **9-Bencil-8-hidroxi-2-tioadenina**

Después de añadir p-toluenosulfonato de aminomalononitrilo (45 g, 178 mmoles) a tetrahidrofurano, a esto se le añadieron isocianato de bencilo (25, g, 188 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (23,5 ml, 130 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano y una disolución 1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 50°C durante 20 minutos y se neutralizó con hidrogenosulfato de potasio al 15%. El precipitado resultante se filtró, se añadió a tetrahidrofurano y a esto se le añadió gota a gota isotiocianato de benzilo (41ml), 305 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se eliminó. El precipitado se recogió añadiendo éter al residuo, se sometió a reflujo en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano y una disolución 2 N de hidróxido de sodio durante 50 horas y se neutralizó con una disolución al 10% de hidrogenosulfato de potasio. El precipitado resultante se recogió y se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido en polvo de color blanco.

Ejemplo de referencia 16**2-(2,3-Dihidroxiopropilamino)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 7.

Ejemplo de referencia 17**8-Bromo-2-(2,3-dihidroxiopropilamino)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 10.

Ejemplo de referencia 18**2-(2,3-Dihidroxiopropilamino)-8-metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 13.

Referencia ejemplo 19

65

8-Metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)-2-((2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)adenina

La 2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-8-metoxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (230 mg, 0,64 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 18, 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmoles) y trietilamina (0,02 ml, 0,14 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml). A esto se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (410 mg, 1,9 mmoles) en el baño de aceite mantenido a 50°C y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título (64, mg, 0,17 mmoles, rendimiento 26%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 20**9-Bencil-2-metoxicarbonilmetoxiadenina**

La 9-bencil-8-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)adenina (0,39 g, 1,37 mmoles) y dicromato de piridinio (5,28 g, 14,03 mmoles) se disolvieron en DMF (14 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró y el residuo resultante se añadió a metanol (100 ml). A esto se le añadió ácido sulfúrico (5 ml) y la mezcla se sometió a reflujo agitando durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio en un baño de hielo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 100/1) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,38 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 21**9-Bencil-8-bromo-2-metoxicarbonilmetoxiadenina**

La 9-bencil-2-metoxicarbonilmetoxiadenina (0,12 g, 0,38 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 20, y acetato de sodio (57 mg, 0,69 mmoles) se disolvieron en cloroformo (6ml), y a esto se le añadió bromo (92 mg, 0,58 mmoles) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1) para proporcionar el compuesto del título (0,10, g, 0,25 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 22**2-(2-Metoxicarboniletil)adenina**

La 9-bencil-2-(2-metoxicarboniletil)adenina (0,29 g, 0,93 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 61 y Pd(OH)₂/C al 20% (0,32 g) se añadieron a una mezcla disolvente de isopropanol (8 ml) y ácido fórmico (8 ml), y la mezcla se agitó a una presión de 2 atmósferas de hidrógeno a 70°C durante 40 horas. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,86 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 23**2-(2-Metoxicarboniletil)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

Se añadieron 2-(2-metoxicarboniletil)adenina (313 mg, 1,51 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 22 y carbonato de potasio (0,44 g, 3,18 mmoles) a DMF (40 ml). La mezcla estuvo a 70°C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A esto se le añadió hidrocloreuro de cloruro de 6-metil-3-piridilmetilo (0,38 g, 2,13 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: -CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) para proporcionar el compuesto del título (358 mg, 1,15 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 24**8-Bromo-2-(2-metoxicarboniletil)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina**

5 Después de disolver la 2-(2-metoxicarboniletil)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (70 mg, 0,21 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 23 y acetato de sodio (0,35 g, 4,27 mmoles) en ácido acético (8 ml), a esto se le añadió bromo (0,34 g, 2,13 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 9 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, tiosulfato de sodio saturado, y salmuera saturada por ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 40/1) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,076 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 25**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(5-metoxicarbonilfurfuril)adenina**

15 Se añadió hidruro de litio y aluminio (54 mg, 1,42 mmoles) a THF (4 ml), y a esto se le añadió gota a gota butoxi-8-hidroxi-9-(5-metoxicarbonilfurfuril)adenina (62 mg, 0,17 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 15 en THF (10 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadieron agua (54 µl), hidróxido de sodio 1 N (162 µl) y agua (162 µl) por ese orden en un baño de hielo. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 30/1 ~ 20/1) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,15 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 26**2-Butoxi-9-(5-cianometilfurfuril)-8-hidroxiadenina**

20 Después de disolver la 2-butoxi-8-hidroxi-9-(5-hidroximetilfurfuril)adenina (42, mg, 0,13, mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 25 en cloroformo (10 ml), se añadió a esto cloruro de tionilo (0,2 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DMF (5 ml). A esto se le añadió cianuro de sodio (35, mg, 0,71 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 50/1 ~ 30/1 para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,091 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 27**Bromuro de 3,4-dimetoxicarbonilbencilo**

30 Después de añadir 3,4-dimetoxicarboniltolueno (5,28 g, 25,36 mmoles) a tetracloruro de carbono (250 ml), se añadió a esto N-bromosuccinimida (6,33, g, 35,56 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,53 g, 2,19 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas agitando. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 250 g, disolvente de elución: Hexano/CHCl₃ = 10/1 ~ CHCl₃ solo) para proporcionar el compuesto del título (2,05 g, 7,14 mmoles) en forma de un aceite transparente incoloro.

Ejemplo de referencia 28**2-Butoxi-9-(3,4-dimetoxicarbonilbencil)adenina**

35 La 2-butoxiadenina (0,50 g, 2,41 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 1 y carbonato de potasio (0,25 g, 1,81 mmoles) se añadieron a DMF (12 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió a esto el bromuro de 4-dimetoxicarbonilbencilo obtenido por medio del Ejemplo de referencia 27 (1,99 g, 10,78 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 100/1) para proporcionar el compuesto del título (775 mg, 1,88 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 29

2-Butoxi-8-metoxi-9-((6-metoxicarbonil-3-piridil)metil)adenina

Se añadieron 2-butoxi-9-((6-carboxil-3-piridil)metil)-8-metoxiadenina (87 mg, 0,23 mmoles), carbonato de potasio (32, mg, 0,24 mmoles) y yoduro de metilo (66 mg, 0,46, mmoles) a DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/ 1) para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 0,20 mmoles) en forma de un alquitrán de color amarillo.

Ejemplo de referencia 30**2-Butoxi-9-(6-tio-3-piridil)metil)adenina**

Se añadieron 2-butoxi-9-(6-cloro-3-piridil)metil)-8-hidroxiadenina (1,00 g, 3,00 mmoles) y NaSH nH₂O al 70% (3,40 g) a DMF (35 ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 9 horas.. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado.. El precipitado resultante se filtró, se lavó sucesivamente con agua y cloroformo y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (0,98 g, 2,97 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de referencia 31**2-Butoxi-9-(6-(γ-butirolactonil)tio-3-piridil)metil)adenina**

La 2-butoxi-9-(6-tio-3-piridil)metil)adenina (0,25 g, 0,76 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 30, carbonato de potasio (78 mg, 0,51 mmoles) y α-bromo-γ-butirolactona (190 mg, 1,15 mmoles) se añadieron a DMF (18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 10 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1 ~ 50/1) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 0,75 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 32**8-Bromo-2-butoxi-9-(4-(γ-butirolactoniloxi)bencil)adenina**

Se añadieron 8-bromo-2-butoxi-9-(4-hidroxi-bencil)adenina (0,20 g, 0,51 mmoles), carbonato de cesio (0,42 g, 1,29 mmoles) y α-bromo-γ-butirolactona (0,42 g, 2,55 mmoles) a DMF (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 55 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 10 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 100/1) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 0,40 mmoles) en forma de un alquitrán de color amarillo.

Ejemplo de referencia 33**2-(2-Metoxietoxi)adenina**

Después de disolver sodio (3,00 g, 130 mmoles) en 2-metoxietanol (150 ml), se añadió a esto 2-cloro-adenina (3,00 g, 17,69 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 8 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió a esto agua (400 ml) y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (3,06 g, 14,48 mmoles, rendimiento 73%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 34**(9-(3-Metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina**

La 2-(2-metoxietoxi)adenina (0,19 g, 0,90, mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 33 y carbonato de potasio (0,87 g, 6,30, mmoles) se añadieron a DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a esto 3-bromometilfenilacetato de metilo (0,44 g, 1,80 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en ácido cítrico al 5% y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 6,0 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1 ~ 50/1) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,63 mmoles, rendimiento; 70%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 35**8-Bromo-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina**

5 Después de disolver 9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina (0,23 g, 0,63 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 34 y acetato de sodio (0,093 g, 1,13 mmoles) en cloroformo (10 ml), se añadió a esto bromo (0,15 g, 0,95 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, hidrogenosulfito de sodio saturado, y salmuera saturada por ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 7,0 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/0 ~ 200/1) para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 0,50 mmoles, rendimiento: 79%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo de referencia 36**2-Butilamino-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

15 La 2-butilaminoadenina (0,21 g, 1,00 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 6 y carbonato de potasio (0,69 g, 5,00 mmoles) se añadieron a DMF (7 ml), y a esto se le añadió 3-bromometilfenilacetato de metilo (0,49 g, 2,00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en ácido cítrico al 5% y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 6,3 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/0 ~ 50/1) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,61 mmoles, rendimiento: 61%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 37**8-Bromo-2-butilamino-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

20 Después de disolver la 2-butilamino-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina obtenida por medio del Ejemplo de referencia 36 (0,23 g, 0,61 mmoles) en cloroformo (10 ml), se añadió a esto bromo (0,15 g, 0,92 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, hidrogenosulfito de sodio saturado y salmuera saturada por ese orden, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,51 mmoles, rendimiento: 83%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 38**2-Cloro-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

25 Se añadieron 2-cloroadenina (1,70 g, 10,0 mmoles) y carbonato de potasio (9,67 g, 70,0 mmoles) a DMF (35 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a esto 3-bromometilfenilacetato de metilo (3,16 g, 13,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar el disolvente, se añadió a esto cloroformo (50 ml) y el sólido resultante se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (2,13 g, 6,41 mmoles, rendimiento: 64%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 39**8-Bromo-2-cloro-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

30 Después de disolver la 2-cloro-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina obtenida por medio del Ejemplo de referencia 38 (2,00 g, 6,03 mmoles) y acetato de sodio (2,95 g, 36,0 mmoles) en cloroformo (100 ml), se añadió a esto bromo (4,79 g, 30,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, hidrogenosulfito de sodio saturado y salmuera saturada por ese orden, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, 4,34 mmoles, rendimiento: 72%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo de referencia 40**2-(4-Bromometil)fenilpropionato de metilo**

5 Se añadió cloruro de tionilo (5,80 ml, 80 mmoles) a metanol (100 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esto se le añadió gota a gota ácido 2-(4-bromometil)fenilpropiónico (4,86 g, 20 mmoles) en metanol (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se eliminó. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 5% y salmuera al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (4,71 g, 18,3 mmoles, rendimiento: 92%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 41**15 α,α -Dimetil-m-tolilacetato de etilo**

Después de añadir t-butoxido de potasio (11,22 g, 50 mmoles) a m-tolilacetato de etilo (7,12 g, 40 mmoles) y yodometano (14,20 g, 100, mmoles) en una disolución en THF (300 ml) a -80°C , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir a esto una disolución saturada de cloruro de amonio (200 ml), el disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (4,92 g, 23,9 mmoles, rendimiento: 84%) en forma de un aceite incoloro.

25 Ejemplo de referencia 42 **α,α -Dimetil-m-bromometilfenilacetato de etilo**

Al α,α -dimetil-m-tolilacetato de etilo (4,12 g, 20 mmoles) obtenido por medio del Ejemplo de referencia 41 en tetracloruro de carbono (140 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (3,56 g, 20 mmoles) y peróxido de benzoilo (100 mg, 0,41 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenosulfito de sodio al 5% y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (4,62 g) en forma de un aceite incoloro.

35 Ejemplo de referencia 43**4-(2-Bromoetil)benzoato de metilo**

40 Se añadió cloruro de tionilo (5,80 ml, 80 mmoles) a metanol (100 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora y a esto se le añadió gota a gota ácido 2-(4-bromoetil)benzoico (4,58 g, 20 mmoles) en metanol (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se eliminó. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 5% y salmuera al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,79 g, 18,3 mmoles, rendimiento: 99%) en forma de un aceite incoloro.

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 44-46 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 40.

50 Ejemplo de referencia 44

o-Tolilacetato de Metilo (4,36 g, 26,6 mmoles, rendimiento: 89%)

Ejemplo de referencia 45

55 p-Tolilacetato de metilo (4,42 g, 27,0 mmoles), rendimiento: 90%)

Ejemplo de referencia 46

2-Fluoro-5-metilbenzoato de metilo (3,07 g, 18,3 mmoles, rendimiento: 91%)

Ejemplo de referencia 47**2-Metoxi-5-metilbenzoato de metilo**

5 A ácido 5-metilsalicílico (3,04 g, 20 mmoles) en DMF (100 ml) se le añadieron carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmoles) y yodometano (6,24 g, 44 mmoles) enfriando con hielo y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se extrajo añadiendo hidrogenosulfito de sodio al 5% y acetato de etilo, y la capa orgánica extraída se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,43, g, 19,1 mmoles, rendimiento: 95%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 48**15 α,α -Dimetil-p-tolilacetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 41 (2,26 g, 11,8 mmoles, rendimiento: 75%).

20 Ejemplo de referencia 49**(2R, S)-3-Metilfenilpropionato de etilo**

25 A m-tolilacetato de etilo (3,56 g, 20 mmoles) en THF (300 ml) se le añadió yodometano (3,12 g, 22, mmoles). A esto se le añadió a -80°C t-butoxido de potasio (2,47 g, 22 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir a esto cloruro de amonio saturado (200 ml) a -80°C , el THF se eliminó y el residuo se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,97 g, 15,5 mmoles, rendimiento: 77%) en forma de un aceite incoloro.

30 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 50-54 de más abajo se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 42.

Ejemplo de referencia 50**35 o-Bromometilfenilacetato de metilo****Ejemplo de referencia 51****40 3-Bromometil-6-fluorobenzoato de metilo****Ejemplo de referencia 52****3-Bromometil-6-metoxibenzoato de metilo****45 Ejemplo de referencia 53** **α,α -Dimetil-p-bromometilfenilacetato de metilo****Ejemplo de referencia 54****50 (2R, S)-3-Bromometilfenilpropionato de etilo****Ejemplo de referencia 55****55 Dimetoxi(3-metilfenil)acetato de metilo**

A 3-metilacetofenona (5,0 g, 37 mmoles) en piridina (50 ml) se le añadió dióxido de selenio (7,44 g, 67 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3,5 horas. El sólido de color negro resultante se separó mediante filtración. El producto filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter para proporcionar ácido 3-metilfenilglioixílico (6,12 g, 37 mmoles, rendimiento 100%). A continuación al ácido 3-metilfeniloxoacético obtenido (4,0 g, 24 mmoles) en metanol (250 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (13 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de la neutralización con hidrogenocarbonato de sodio saturado, la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 170 g, disolvente de elución: Hex/AcOEt = 200/1 ~ 0/ 1) para

proporcionar el compuesto del título (3,75 g, 16,7 mmoles, rendimiento: 69%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 56

5

Dimetoxi(3-bromometilfenil)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 27, Rendimiento: 69%

Ejemplo de referencia 57

10

2-Butoxi-9-[3-(1,1,2-trimetoxi-2-oxoetil)bencil]adenina

15

El compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 3, rendimiento: 75%.

Ejemplo de referencia 58

20

8-Bromo-2-butoxi-9-[3-(1,1,2-trimetoxi-2-oxoetil)bencil]adenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 21, rendimiento: 95%.

Ejemplo 1

25

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilbencil)adenina

30

Después de disolver la 2-butoxi-8-metoxi-9-(3-carboxibencil)adenina (0,60 g, 1,61 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 5 en metanol (20 ml), se añadió a esto ácido sulfúrico (1 ml) y la disolución se sometió a reflujo durante 1 hora agitando. Después de neutralizar la mezcla de reacción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio en un baño de hielo, el precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 1,29 mmoles, rendimiento: 80%) en forma de un sólido de color blanco. Los compuestos de Ejemplos 2-4, de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 2

35

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-etoxicarbonilbencil)adenina

Ejemplo 3

40

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-isopropoxicarbonilbencil)adenina

Ejemplo 4

45

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-(2,2,2-trifluororoetoxicarbonil)bencil]adenina

Ejemplo 5

50

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-(2-benciloxietoxicarbonil)bencil]adenina

55

Después de añadir la 2-butoxi-9-(3-carboxibencil)-8-metoxiadenina. (0,06g, 0,16 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 5 y trietilamina (0,03 g, 0,28 mmoles) a acetonitrilo (10 ml), se añadió a esto éter 2-bromoetil bencílico (0,06 g, 0,28 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 50 horas agitando. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El sólido se añadió a metanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la neutralización con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 0,06 mmoles, rendimiento: 38%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 6**2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-hidroxi-etoxicarbonil)bencil}adenina**

La 2-butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-benciloxietoxicarbonil)bencil}adenina (0,03 g, 0,06 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 5, Pd/C al 5% (60, mg) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) se añadieron a una mezcla disolvente de THF (30 ml) y metanol (30 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró, se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 50/1) y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,01 g, 0,02 mmoles, rendimiento: 42%) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos de Ejemplos 7~9 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 5.

Ejemplo 7**2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)bencil}adenina****Ejemplo 8****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-morfolinoetoxicarbonil)bencil}adenina****Ejemplo 9****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(3-piridilmetoxicarbonil)bencil}adenina****Ejemplo 10****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(S-metiltiocarbonil)bencil}adenina**

Después de añadir la 2-butoxi-9-(3-carboxibencil)-8-metoxiadenina (0,06 g, 0,16 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 5 y trietilamina (0,02 g, 0,19 mmoles) a DMF (10 ml), se añadió a esto cloruro de metanosulfonilo (0,02 g, 0,19 mmoles) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esto se le añadió metanotiol (0,1 ml, 1,43 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El sólido se añadió a metanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y la mezcla se sometió a reflujo agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la neutralización con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 80/1 ~ 20/1) y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,01 g, 0,03 mmoles, rendimiento: 16%) en forma de un sólido de color blanco. Los compuestos de Ejemplos 11~12 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 11**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilbencil)adenina****Ejemplo 12****2-Butoxi-8-hidroxi-9-4-isopropoxicarbonilbencil}adenina****Ejemplo 13****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(3-piridilmetoxicarbonil)bencil}adenina**

Después de añadir la 2-butoxi-9-(4-carboxibencil)-8-metoxiadenina (0,05 g, 0,13 mmoles) preparada de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 5, y carbonato de potasio (0,03 g, 0,22 mmoles) a DMF (10 ml), se añadió a esto hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (0,03 g, 0,18 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 30/1) y el sólido resultante se añadió a metanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la neutralización con hidrogenocarbonato de sodio saturado, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se lavó con

metanol para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 0,07, mmoles, rendimiento: 52%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-benciloxycarbonilbencil)adenina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13.

Los compuestos de Ejemplos 15-18 de más abajo se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 15

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(5-metoxicarbonilfural)adenina

Ejemplo 16

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(5-isopropoxycarbonilfurfural)adenina

Ejemplos 17

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(6-metoxicarbonil-3-piridil)metil]adenina

Ejemplo 18

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(6-isopropoxycarbonil-3-piridil)metil]adenina

Ejemplo 19

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina

Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,08 g, 2,15 mmoles) a THF (10 ml), y a esto se le añadió gota a gota 2-butoxi-9-(3-metoxicarbonil)benciladenina (0,20 g, 0,56 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 3 en THF (10 ml) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esto se le añadió gota a gota agua (0,1 ml), una disolución de hidróxido de sodio al 5% (0,3 ml) y agua (0,3 ml) por ese orden en un baño de hielo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) para proporcionar 2-butoxi-9-(3-hidroximetilbencil)adenina (0,18 g, 0,55 mmoles, rendimiento: 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadieron 2-butoxi-9-(3-hidroximetilbencil)adenina (0,09 g, 0,27 mmoles), trietilamina (0,20g, 1,98 mmoles), cloruro de tosilo (0,30 g, 1,57 mmoles) y piridina (0,4 ml) a DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cianuro de sodio (0,40 g, 9,16 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1) para proporcionar 2-butoxi-9-(3-cianometilbencil)adenina (0,04, g, 0,12 mmoles, rendimiento: 44%) en forma de un sólido de color blanco.

La 2-butoxi-9-(3-cianometilbencil)adenina (0,04, g, 0,12, mmoles) se añadió a una mezcla disolvente de una disolución de hidróxido de sodio al 5% (10, ml) y metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 19 horas. Después de la extracción con diclorometano, la capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró. El residuo y ácido azufreico (1 ml) se añadieron a metanol (50 ml), y la mezcla se sometió a reflujo agitando durante 1 hora. Después de la neutralización con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio en un baño de hielo, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar 2-butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina (0,04, g, 0,11 mmoles, rendimiento: 92%) en forma de un sólido de color amarillo claro. Y a continuación el compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1, rendimiento (tres etapas): 71%.

Los compuestos de Ejemplos 20-21, de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 20**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**5 **Ejemplo 21****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-isopropoxycarbonilmetilbencil)adenina**10 **Ejemplo 22****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilmetoxibencil)adenina**

15 La 8-bromo-2-butoxi-9-(4-acetoxibencil)adenina (0,29 g, 0,67, mmoles) obtenida de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 4 se añadió a metanol (10 ml) y una disolución de hidróxido de sodio al 5% (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de neutralizar la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, el sólido resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar 8-bromo-2-butoxi-9-(4-hidroxibencil)adenina (0,19 g, 0,49 mmoles, rendimiento: 73%) en forma de un sólido de color blanco. La 8-bromo-2-butoxi-9-(4-hidroxibencil)adenina obtenida de este modo (0,05 g, 0,13 mmoles) y carbonato de potasio (0,02 g, 0,14 mmoles) se añadieron a DMF (10, ml), y a continuación a esto se le añadió bromoacetato de etilo (0,04 g, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 50/1) para proporcionar 8-bromo-2-butoxi-9-(4-etoxicarbonilmetoxibencil)adenina (0,06 g, 0,12 mmoles, rendimiento: 96%) en forma de un sólido de color blanco. Y a continuación el compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Rendimiento: 80%.

25 **Ejemplo 23****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-bromo-4-(metoxicarbonilmetoxi)bencil}adenina**

30 Después de añadir la 2-butoxiadenina (0,11 g, 0,53 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 1 y carbonato de potasio (0,05 g, 0,36 mmoles) a DMF (10 ml), se añadió a esto acetato de 4-(clorometil)fenol (0,12 g, 6,50 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18, horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 300/1 ~ 30/1) para proporcionar 2-butoxi-9-(4-acetoxibencil)adenina (0,08 g, 1,41 mmoles, rendimiento: 42%) en forma de un sólido de color blanco. El sólido obtenido de este modo se añadió a metanol (10 ml) y una disolución de hidróxido de sodio al 5% (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico concentrado, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar 2-butoxi-9-(4-hidroxibencil)adenina (0,06 g, 0,19 mmoles rendimiento: 86%) en forma de un sólido de color blanco. El sólido obtenido de este modo y carbonato de potasio (0,02 g, 0,14 mmoles) se añadieron a DMF (10 ml), y a continuación se añadió a esto bromoacetato de etilo (0,04 g, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20, g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1, - 50/1) para proporcionar 2-butoxi-9-{4-(etoxicarbonilmetoxi)bencil}adenina (0,06 g, 0,15 mmoles, rendimiento: 79%) en forma de un sólido de color blanco. Y a continuación el compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

50 **Ejemplo 24****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{6-(4-etoxicarbonil-1-piperidil)-3-piridilmetil}adenina**

55 La 2-butoxi-9-(6-cloro-3-piridilmetil)-8-metoxiadenina (0,28 mg, 0,77 mmoles) se añadió a 4-etoxicarbonilpiperidina (10 ml), y la mezcla se sometió a reflujo agitando durante 8 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió a esto etanol. El sólido resultante se filtró y se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 80/1 ~ 20/) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 1,41 mmoles, rendimiento: 44%) en forma de un sólido de color blanco.

60 **Ejemplo 25****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{6-(3-etoxicarbonil-1-piperidil)-3-piridilmetil}adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 24.

Ejemplo 26**2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(6-etoxicarbonilmetoxi-2-naftil)metil]adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 5.

Los compuestos de Ejemplos 27-28 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 27**2-Butilamino-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilbencil)adenina****Ejemplo 28****2-Butilamino-8-hidroxi-9-(5-etoxicarbonilfurfuril)adenina****Ejemplo 29 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-metoxicarbonilmetiladenina**

Después de añadir cianuro de sodio (0,20 g, 4,08 mmoles) y 9-bencil-2-clorometil-8-hidroxiadenina (0,20 g, 0,69 mmoles) a DMF (10 ml), la mezcla se agitó a 80°C durante 7 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. La disolución se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 50/1) y se lavó con metanol para proporcionar 9-bencil-2-cianometil-8-hidroxiadenina (0,16 g, 0,57 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo claro. La 9-bencil-2-cianometil-8-hidroxiadenina (0,08 g, 0,29 mmoles) obtenida de este modo se añadió a una mezcla disolvente de una disolución de hidróxido de sodio al 5% (20, ml) y metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas. Después de neutralizar la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó. El residuo y ácido azufreico (1 ml) se añadieron a metanol (50 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas agitando. Después de la neutralización con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio en un baño de hielo, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 0,06 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 30 (Referencia)**9-Bencil-2-etoxicarbonilmetil-8-hidroxiadenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 29.

Ejemplo 31 (Referencia)**9-Bencil-8-hidroxi-2-metoxicarbonilmetilaminoadenina**

Se añadieron 9-bencil-2-cloroadenina (0,30 g, 1,12 mmoles), hidrocloreuro de éster metílico de glicina (0,72 g, 5,73 mmoles) y diisopropiltilamina (1,48 g, 11,47 mmoles) a n-butanol (10 ml), y la mezcla se agitó en un autoclave a 150°C durante 19 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se vertió en agua. La disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar 9-bencil-2-metoxicarbonilmetilaminoadenina (0,06 g) en forma de un alquitrán de color pardo. La 9-bencil-2-metoxicarbonilmetilaminoadenina obtenida de este modo se disolvió en diclorometano (10 ml) y a la disolución se le añadió bromo (0,05 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar 9-bencil-8-bromo-2-metoxicarbonilmetilaminoadenina (0,06 g) en forma de un sólido de color amarillo.

La 9-bencil-8-bromo-2-metoxicarbonilmetilaminoadenina obtenida de este modo se añadió a ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó durante 8 horas a 100°C. La mezcla se neutralizó en un baño de hielo con una disolución de hidróxido de sodio al 5% (pH 7) y el disolvente se eliminó. Al residuo se le añadieron metanol (30 ml) y ácido azufreico (1 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de ser neutralizada (pH 6) en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó

por medio de cromatografía en columna y el compuesto obtenido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,02 g) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 32

8-Hidroxi-2-metoxicarbonilmetilamino-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 31.

Ejemplo 33

2-(2-Acetoxietilamino)-8-hidroxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

A 8-hidroxi-2-(2-hidroxietilamino)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (100 mg, 0,32 mmoles) preparada por medio del Ejemplo comparativo 10, en piridina (1 ml) se le añadió enfriando con hielo anhídrido acético (0,033 ml, 0,35 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de hidrogenocarbonato sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 0,039 mmoles, rendimiento: 12%) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos de Ejemplos 34-35 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 33.

Ejemplo 34

8-Hidroxi-2-(2-metoxicarboniloxietilamino)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

Ejemplo 35 (Referencia)

2-(2-Acetoxietilamino)-9-bencil-8-hidroxiadenina

Ejemplo 36

2-(2-Acetoxietoxi)-8-hidroxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

A la 8-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (90, mg, 0,29, mmoles) obtenida mediante el Ejemplo comparativo 11 y dimetilaminopiridina (5 mg, 0,4 mmoles) en piridina (2, ml) se le añadió enfriando con hielo anhídrido acético (0,027 ml, 0,29 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,031 mmoles, rendimiento: 11%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 37

8-Hidroxi-9-(6-metil-3-piridil)metil-2-((2-(propioniloxi)etoxi)adenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 36.

Ejemplo 38

2-((2-(Metoxicarboniloxi)etoxi)-8-hidroxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

A la 8-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina (90, mg, 0,29 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 11 en piridina. (2, ml) se le añadió enfriando con hielo cloroformiato de metilo (0,022 ml, 0,29 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 0,18 mmoles, rendimiento: 63%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 39

2-((2-(N,N-Dimetilaminocarboniloxi)etoxi)-8-hidroxi-9-((6-metil-3-piridil)metil)adenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 11.

Ejemplo 40 (Referencia)

9-Bencil-8-hidroxi-2-(metoxicarbonilmetil)tioadenina

Después de disolver la 9-bencil-8-hidroxi-2-tioadenina (200mg, 0,73mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 7 en dimetilformamida (8 ml), se añadió a esto carbonato de potasio (150 mg, 1,1 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,1 ml, 1,1 mmoles) por ese orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (11,73 mg, rendimiento: 69%) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos de Ejemplos 41-59 de más abajo se obtienen de acuerdo con el método del Ejemplo 40.

Ejemplo 41 (Referencia)**9-Bencil-2-(etoxicarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 42 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(octiloxicarbonilmetil)tioadenina****Ejemplo 43 (Referencia)****9-Bencil-2-(t-butoxicarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 44 (Referencia)****2-(Aliloxicarbonilmetil)tio-9-bencil-8-hidroxiadenina****Ejemplo 45 (Referencia)****2-(Benciloxicarbonilmetil)tio-9-bencil-8-hidroxiadenina****Ejemplo 46 (Referencia)****9-Bencil-2-(2-fluoroetoxicarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 47 (Referencia)****9-Bencil-2-(2,2-difluoroetoxicarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 48 (Referencia)****9-Bencil-2-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 49 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxicarbonilmetil)tioadenina****Ejemplo 50 (Referencia)****9-Bencil-2-(etilcarbamoilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 51 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(1-piperidinocarbonilmetil)tioadenina****Ejemplo 52 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(morforinocarbonilmetil)tioadenina****Ejemplo 53 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(1-etoxicarboniletal)tioadenina****Ejemplo 54 (Referencia)**

9-Bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxicarboniletil)tioadenina**Ejemplo 55 (Referencia)**5 **9-Bencil-2-(2-etoxicarboniletil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 56 (Referencia)**10 **9-Bencil-2-(3-etoxicarbonilpropil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 57 (Referencia)****9-Bencil-2-(4-etoxicarbonilbutil)tio-8-hidroxiadenina**15 **Ejemplo 58 (Referencia)****9-Bencil-2-(etoxicarbonilmetilcarbonilmetil)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 59 (Referencia)**20 **9-Bencil-2-(2-butirolactino)tio-8-hidroxiadenina****Ejemplo 60 (Referencia)**25 **8-Hidroxi-9-{(6-metil-3-piridil)metil}-2-{(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilamino}adenina**

La 8-metoxi-9-{(6-metil-3-piridil)metil}-2-{(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilamino}adenina (65 mg, 0,17 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 19 se añadió a ácido clorhídrico concentrado, y la disolución se agitó enfriando con hielo durante 15 horas. La disolución se neutralizó enfriando con hielo con una disolución de hidróxido de sodio al 40%, y los cristales de color blanco resultantes se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,049 mmoles, rendimiento: 29%) en forma de un sólido de color blanco.

35 **Ejemplo 61 (Referencia)****9-Bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxicarboniletil)adenina**

Después de añadir la 9-bencil-2-(2-carboxietil)-8-hidroxiadenina (100 mg, 0,32 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 15 a metanol (20 ml), se añadió a esto ácido sulfúrico (2 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas agitando. Después de ser neutralizada en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) y el compuesto obtenido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 0,23 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

45 **Ejemplo 62 (Referencia)****9-Bencil-2-etoxicarboniletil-8-hidroxi adenina**

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

Ejemplo 63 (Referencia)**9-Bencil-8-hidroxi-2-(S-metiltiocarboniletil)adenina**

55 A DMF (3 ml) se le añadieron la 9-bencil-2-(2-carboxietil)-8-hidroxiadenina. (49 mg, 0,16 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 15, N-hidroxibenzotriazol (47 mg, 0,35 mmoles), metanotiol, disolución acuosa de sal de sodio al 15% (161 mg, 0,34 mmoles) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (66 mg, 0,34 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) y el compuesto obtenido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,050, mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

60

Ejemplo 64 (Referencia)**9-Bencil-8-hidroxi-2-metoxicarbonilmetoxiadenina**

5 Después de disolver sodio (0,30 g, 13,04 mmoles) en metanol (30 ml), a esto se le añadió 9-bencil-8-bromo-2-metoxicarbonilmetoxiadenina (0,10 g, 0,25 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 21, y la mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas agitando. Después de dejar enfriar, la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró. Después de disolver el residuo en metanol (30, ml), se añadió a esto ácido sulfúrico (2 ml) y la disolución se agitó durante 7 horas. Después de ser neutralizada en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1) y el compuesto obtenido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 0,19 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 65 (Referencia)**9-Bencil-2-etoxicarbonilmetoxi-8-hidroxiadenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

20

Ejemplo 66**8-Hidroxi-2-metoxicarboniletil-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

25 La 8-bromo-2-(2-metoxicarboniletil)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina (31 mg, 0,076 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 24 se añadió a ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La disolución se neutralizó en un baño de hielo con una disolución 1N de hidróxido de sodio, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (70, ml). A esto se le añadió ácido sulfúrico (7 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas agitando. Después de ser neutralizada en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 50/1 ~ 20/1), el compuesto obtenido se lavó con cloroformo y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,035 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 67**8-Hidroxi-2-(2-metoxicarboniletil)-9-(4-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 66.

40

Ejemplo 68**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-etoxicarbonilmetilbencil)adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

45

Ejemplo 69**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)metilbencil)adenina**

50

A DMF (3 ml) se le añadieron la 2-butoxi-9-(4-carboxilmetilbencil)-8-metoxiadenina (40 mg, 0,10 mmoles) obtenida de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 5, N-hidroxibenzotriazol (31, mg, 0,23 mmoles), 2,2,2-trifluoroetanol (23 mg, 0,23 mmoles), diisopropiletilamina (59 mg, 0,46 mmoles), e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (44 mg, 0,23 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y la disolución se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1 ~ 100/1). El residuo resultante se añadió a THF (5,5 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó, por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1 ~ 40/1) y el compuesto obtenido se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,022 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

55

65 Los compuestos de Ejemplos 70~71 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 69.

Ejemplo 70**2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-fluoroetoxicarbonil)metilbencil}adenina****Ejemplos 71****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-hidroxi-etoxicarbonil)metilbencil}adenina****Ejemplo 72****Hydrocloruro de 2-butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)metilbencil}adenina**

Se añadieron 2-butoxi-9-(4-carboximetilbencil)-8-metoxiadenina (84, mg, 0,22 mmoles) y carbonato de potasio (133 mg, 0,96 mmoles) a DMF (4 ml), y a esto se le añadió hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etilo (94, mg, 0,65 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en éter y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 30/1). El residuo resultante se añadió a THF (5,5, ml), y a esto se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio solución, se extrajo con cloroformo.. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 200/1 ~ 40/1). El residuo resultante se disolvió en THF (3 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5,5 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,033 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 73**2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-morfolinoetoxicarbonil)metilbencil}adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 72.

Ejemplo 74**2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(S-metiltiocarbonil)metilbencil}adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 63.

Los compuestos de Ejemplos 75~79, de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 69.

Ejemplo 75**2-Butoxi-9-{4-(S-etiltiocarbonil)metilbencil}-8-hidroxiadenina****Ejemplo 76****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-carbamoilmetilbencil)adenina****Ejemplo 77****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metilcarbamoilmetilbencil)adenina****Ejemplo 78****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-dimetilcarbamoilmetilbencil)adenina****Ejemplo 79****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-morfolinometilbencil)adenina****Ejemplo 80****2-Butoxi-9-(3-etoxicarbonilmetilbencil)-8-hidroxiadenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

Ejemplo 81**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(5-metoxicarbonilmetilfurfuril)adenina**

5 La 2-butoxi-9-(5-cianometilfurfuril)-8-hidroxiadenina (29 mg, 0,085 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 26 se añadió a una mezcla disolvente de una disolución 4N de hidróxido de sodio disolución (3 ml) y metanol (3 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La disolución se neutralizó en un baño de hielo con ácido clorhídrico concentrado. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo y ácido azufreico (3 ml) se añadieron a metanol (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas agitando. La disolución se neutralizó en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 70/1 ~ 40/1), y el compuesto obtenido se lavó con metanol y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,091 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 82**2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-S-metiltiocarbonil-3-piridil)metil)adenina**

20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 63.

Ejemplo 83**2-Butoxi-9-((6-carbamoil-3-piridil)metil)-8-hidroxiadenina**

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 69.

Ejemplo 84**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarboniletibencil)adenina**

30 La 2-butoxi-9-(3-metoxicarboniletibencil)adenina se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 81. Y a continuación el compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 85**2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarboniletibencil)adenina**

35 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 84.

Ejemplo 86**2-Butoxi-9-(4-etoxicarboniletibencil)-8-hidroxiadenina**

40 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

Los compuestos de Ejemplos 87~89 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 87**2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-(4-metoxicarbonil-1-piperidil)-3-piridilmetil)metil)adenina**

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 88**2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-(3-metoxicarbonil-1-piperidil)-3-piridilmetil)metil)adenina**

55 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplos 89**2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-metoxicarbonilmetoxi-2-naftil)metil)adenina**

60 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 90**2-Butoxi-9-(3,4-dimetoxicarbonilbencil)-8-hidroxiadenina**

65 Partiendo de la 2-butoxi-9-(3,4-dimetoxicarbonilbencil)adenina obtenida por medio del Ejemplo de referencia 28, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 91**2-Butoxi-9-(3,5-dimetoxicarbonilbencil)-8-hidroxiadenina**

5 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 90.

Ejemplo 92**2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-metoxicarbonilmetil-3-piridil)metil)adenina**

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 81.

Ejemplo 93**2-Butoxi-9-(6-(γ-butirolactonil)tio-3-piridil)metil)-8-hidroxiadenina**

15 Partiendo de la 2-butoxi-9-(6-(γ-butirolactonil)tio-3-piridil)metil)adenina obtenida por medio del Ejemplo de referencia 31, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

20

Ejemplo 94**2-Butoxi-9-(4-(γ-butirolactoniloxi)bencil)-8-hidroxiadenina**

25 Partiendo de la 8-bromo-2-butoxi-9-(4-(γ-butirolactoniloxi)bencil)adenina obtenida por medio del Ejemplo de referencia 32, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 95**2-Butoxi-9-(4-(1-hidroxi-3-metoxicarbonilpropoxi)bencil)-8-hidroxiadenina**

30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 96**8-Hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina**

35 La 9-(3-carboximetilbencil)-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)adenina (81 mg, 0,22 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 27 se disolvió en metanol (3 ml), y a esto se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,11 g, 1,10 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 minutos. La disolución se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (33 mg, rendimiento 39%) en forma de un sólido de color blanco.

40

Ejemplo 97**2-Butilamino-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina.**

45 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 96.

50

Ejemplo 98**2-Cloro-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

55 La 8-bromo-2-cloro-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina (1,78 g, 4,34 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 39 se suspendió en la mezcla disolvente de una disolución 1 N de hidróxido de sodio (150 ml) y metanol (150 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 12 N. Después de eliminar el disolvente, al residuo se le añadieron metanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,45 g, 25,0 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora calentando. La disolución se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 90,0 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/0 ~ 50/1) para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, 2,41 mmoles, rendimiento: 56%) en forma de un sólido de color blanco.

60

Ejemplo 99**8-Hidroxi-2-(2-hidroxiethyltio)-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina**

5 Se disolvió sodio (67 mg, 2,90 mmoles) en 2-mercaptoetanol (2,5 ml) y a esto se le añadió la 2-cloro-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina (100 mg, 0,29 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 98. La mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico 12 N. Después de eliminar el disolvente, al residuo se le añadieron metanol (3,0, ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,14 g, 1,43 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La disolución se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Al residuo se le añadió agua, la mezcla se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,14 mmoles, rendimiento: 49%) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos de Ejemplos 100~102 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 100**2-Butoxi-8-hidroxi-9-[4-(1-metoxicarboniletíl)bencil]adenina****Ejemplo 101****2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-(2-metoxicarbonil-2-propil)bencil]adenina****Ejemplo 102****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilfenil)adenina**

25 Los compuestos de Ejemplos 103~106 se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 40.

Ejemplo 103**9-Bencil-8-hidroxi-2-[(3-metoxicarbonilbencil)tio]adenina****Ejemplo 104****9-Bencil-8-hidroxi-2-[(4-metoxicarbonilbencil)tio]adenina****Ejemplo 105****9-Bencil-8-hidroxi-2-[(3-metoxicarbonilinetilbencil)tio]adenina****Ejemplo 106****9-Bencil-8-hidroxi-2-[(4-metoxicarbonilmetilbencil)tio]adenina**

45 Los compuestos de Ejemplos 107~109 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 29.

Ejemplo**9-Bencil-2-butoxicarbonilmetil-8-hidroxiadenina****Ejemplo 108****9-Bencil-8-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilmetil)adenina****Ejemplos 109****9-Bencil-2-(2-fluoroetoxicarbonil)metil-8-hidroxiadenina****Ejemplo 110****9-Bencil-8-hidroxi-2-(morfolinocarbonilmetil)adenina**

65 La 9-bencil-2-carboximetil-8-hidroxiadenina (15 mg, 0,050 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 8, N-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,075 mmoles), morfolina (7 mg, 0,075 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15 mg, 0,075 mmoles) se añadieron a diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua y se extrajo

con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 20 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 100/3 ~ 20/1) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 43%) en forma de un sólido de color blanco.

5 Los compuestos de Ejemplos 111~115 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 111

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(2-metoxicarbonilmetil)bencil]adenina

10 (108 mg, 0,28, mmoles).

Ejemplo 112

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(4-fluoro-3-metoxicarbonil)bencil]adenina)

15 (170 mg, 0,44 mmoles)

Ejemplo 113

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(4-metoxi-3-metoxicarbonil)bencil]adenina

20 (369 mg, 0,92 mmoles)

Ejemplo 114

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[4-(2-metoxicarbonil-2-metiletil)bencil]adenina

25 (305 mg, 0,74 mmoles).

Ejemplo 115

2-Butoxi-8-hidroxi-9-13-((2R,S)-metoxicarboniletil)bencil]adenina

30 (287 mg, 0,72 mmoles)

Ejemplo 116

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-[metoxi(oxo)acetil]bencil}adenina

40 La 2-butoxi-8-hidroxi-9-[3-(oxocarboximetil)bencil]adenina (0,13 g, 0,34 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo comparativo 43, se disolvió en metanol (3,5 ml), y a esto se le añadió a 0°C ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de añadir agua, el sólido precipitado se filtró, se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂ 5,0 g, disolvente de elución: CHCl₃/MeOH = 10/1) y el compuesto obtenido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (0,086 g, 0,22 mmoles, rendimiento: 64%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 117

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-[(1-hidroxi-2-metoxi)acetil]bencil}adenina

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método de Ejemplo 116. Rendimiento: 82%.

55 Los compuestos de Ejemplos 118~119 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método de Ejemplo 1.

Ejemplo 118

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(2-metoxicarbonil-4-piridil)metil]adenina

60 **Ejemplo 119**

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(5-metoxicarbonil-2-tienil)metil]adenina

65 Los compuestos del Ejemplo 120~121 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo 81.

Ejemplo 120**9-{3,5-Bis(metoxicarbonilmetil)encil}-2-butoxi-8-hidroxiadenina**5 **Ejemplo 121****2-Butoxi-8-hidroxi-9-{(5-metoxicarbonilmetil-3-piridil)metil}adenina**10 **Ejemplo 122****Actividad inductora de interferón en células de bazo de ratón (in vitro)**

15 Utilizando un bazo extraído de un ratón C3H/HeJ (macho; 8-10 semanas de edad), se preparó una suspensión de células de bazo (2×10^6 células/ml) en caldo MEM que contenía FBS al 5%. En cada pocillo de una placa de 24 pocillos se vertió la suspensión (0,5 ml). A cada pocillo se le añadieron 0,5 ml del compuesto de ensayo (que contenía DMSO al 0,2%) diluido con el mismo caldo, y la microplaca se incubó a 37°C durante 24 horas en una incubadora con 5% de CO₂. El caldo de cultivo se filtró asépticamente por medio de un filtro (0,2 micrómetros) para proporcionar un sobrenadante. La actividad del interferón en el sobrenadante se midió cuantitativamente por medio del método de bioanálisis descrito por J. A. Armstrong, en *Methods in Enzymology* 78, 381-7. Esto es, después de cultivar fibroblastos de ratón L929 (1×10^4 células/50 µl) en una placa para cultivo de 96 pocillos durante 24 horas, se añadieron a ésta 50 µl del sobrenadante de cultivo diluido y la mezcla se cultivó adicionalmente durante 24 horas. Y a continuación se añadieron 100 µl de virus de la estomatitis vesicular a cada pocillo. A las 44 horas de la infección con el virus, se confirmó el efecto de desnaturalización celular mediante tinción con cristal violeta. El análisis cuantitativo se llevó a cabo disolviendo el pigmento en disolución de desoxicolato de sodio al 2% y midiendo la absorbancia a 595 nm. En la Tabla 1, se mostró la actividad inductora de interferón de cada compuesto (Concentración Mínima Eficaz).

Tabla 1

Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (µM)	Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (µM)
Ejemplo 1	<0,001	Ejemplo 48	0,3
Ejemplo 6	<0,001	Ejemplo 50	0,1
Ejemplo 7	<0,001	Ejemplo 51	0,1
Ejemplo 15	0,003	Ejemplo 53	0,1
Ejemplo 16	0,003	Ejemplo 54	0,1
Ejemplo 19	<0,001	Ejemplo 58	0,1
Ejemplo 20	0,003	Ejemplo 59	0,1
Ejemplo 21	0,003	Ejemplo comparativo 1	0,003
Ejemplo 24	<0,001	Ejemplo comparativo 3	0,1
Ejemplo 25	0,003	Ejemplo comparativo 5	0,1
Ejemplo 29	0,01	Ejemplo comparativo 6	0,03
Ejemplo 30	0,01	Ejemplo comparativo 8	10
Ejemplo 32	0,01	Ejemplo comparativo 10	1
Ejemplo 33	0,1	Ejemplo comparativo 11	0,1
Ejemplo 34	0,1	Ejemplo comparativo	10

Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (μM)	Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (μM)
		12	
Ejemplo 38	0,01	Ejemplo comparativo 13	10
Ejemplo 40	0,01		

Ejemplo 123**Actividad inductora de interferón sobre células de bazo de rata (in vitro)**

- 5 Utilizando un bazo extraído de una rata SD (macho; 8-10 semanas de edad), se preparó una suspensión de células de bazo (2×10^6 células/ml) en caldo MEM que no contenía sangre alguna. En cada pocillo de una microplaca de 24 pocillos se vertió la suspensión (0,5 ml). A cada pocillo se le añadieron 0,5 ml del compuesto de ensayo (que contenía DMSO al 0,2%) diluido con el mismo caldo, y la microplaca se incubó a 37°C durante 24 horas en una incubadora con 5% de CO_2 . El caldo de cultivo se filtró asépticamente por medio de un filtro (0,2 micrómetros) para proporcionar un sobrenadante. La actividad del interferón en el sobrenadante se midió cuantitativamente por medio del método de bioanálisis descrito por J. A. Armstrong, en *Methods in Enzymology* 78, 381-7. Esto es, después de cultivar fibroblastos de ratón L929 (1×10^4 células/50 μl) en placas de cultivo de 96 pocillos durante 24 horas, se añadieron a ésta 50 μl de sobrenadante de cultivo diluido y la mezcla se cultivó adicionalmente durante 24 horas. Y a continuación se añadieron 100 μl de virus de la estomatitis vesicular. A las 44 horas de la infección con el virus, se confirmó el efecto de desnaturalización celular mediante tinción con cristal violeta. El análisis cuantitativo se llevó a cabo extrayendo el pigmento con etanol del 50% y solución de PBS y midiendo la absorbancia a 540 nm. En la Tabla 2, se mostró la actividad inductora de interferón de cada compuesto (Concentración Mínima Eficaz).

Tabla 2

Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (nM)	Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (nM)
Ejemplo 1	0,3	Ejemplo 75	3
Ejemplo 2	1	Ejemplo 76	0,1
Ejemplo 15	1	Ejemplo 77	0,3
Ejemplo 17	1	Ejemplo 78	0,03
Ejemplo 19	0,3	Ejemplo 79	0,3
Ejemplo 20	0,1	Ejemplo 80	1
Ejemplo 21	1	Ejemplo 81	1
Ejemplo 23	100	Ejemplo 82	100
Ejemplo 24	0,3	Ejemplo 83	0,3
Ejemplo 29	10	Ejemplo 84	10
Ejemplo 30	10	Ejemplo 87	1
Ejemplo 40	10	Ejemplo 90	0,3
Ejemplo 54	10	Ejemplo 93	3
Ejemplo 61	3	Ejemplo 95	1
Ejemplo 62	30	Ejemplo 96	3
Ejemplo 63	100	Ejemplo 100	0,3
Ejemplo 64	3	Ejemplo 103	10
Ejemplo 65	30	Ejemplo 104	100
Ejemplo 66	1	Ejemplo 105	300
Ejemplo 67	1	Ejemplo 106	100

Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (nM)	Compuesto	Concentración Mínima Eficaz (nM)
Ejemplo 68	0,3	Ejemplo 107	100
Ejemplo 70	1	Ejemplo 108	30
Ejemplo 71	0,3	Ejemplo 109	30
Ejemplo 73	0,3	Ejemplo 110	100
Ejemplo 74	1		
Ej. Comparativo 1	10	Ej. Comparativo 19	30
Ej. Comparativo 3	10	Ej. Comparativo 20	30
Ej. Comparativo 5	10	Ej. Comparativo 21	3
Ej. Comparativo 6	10	Ej. Comparativo 23	100
Ej. Comparativo 8	3000	Ej. Comparativo 26	3
Ej. Comparativo 12	300	Ej. Comparativo 27	300
Ej. Comparativo 13	300	Ej. Comparativo 31	30
Ej. Comparativo. 15	1000	Ej. Comparativo 34	300
Ej. Comparativo 16	1000	Ej. Comparativo 35	1000
Ej. Comparativo 17	300	Ej. Comparativo 36	3000,
Ej. Comparativo 18	3000	Ej. Comparativo 37	1000

Ejemplo 124

Ensayo de estabilidad metabólica sobre suero

5 Se preparó plasma a partir de sangre fresca de una rata SD (macho; 8-10 semanas de edad) y a esto se le añadió el compuesto de ensayo para proporcionar una concentración final de 10 μ M (que contenía DMSO al 1%). Una vez metabolizada la mezcla con una esterasa del plasma a 37°C durante 15 minutos, se extrajo el compuesto de ensayo con acetato de etilo, y se analizó cuantitativamente mediante HPLC de fase inversa. La estabilidad metabólica del
10 compuesto de ensayo se presentó como la cantidad residual (%) por concentración de pre-metabolización. El resultado se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Tasa residual (%)	Compuesto	Tasa residual (%)
Ejemplo 1	32	Ejemplo 38	2
Ejemplo 2	5	Ejemplo 40	0
Ejemplo 3	20	Ejemplo 41	0
Ejemplo 4	23	Ejemplo 42	0
Ejemplo 5	18	Ejemplo 43	0
Ejemplo 6	14	Ejemplo 44	0
Ejemplo 7	1	Ejemplo 45	0
Ejemplo 8	16	Ejemplo 46	0
Ejemplo 9	1	Ejemplo 47	0
Ejemplo 11	13	Ejemplo 48	0
Ejemplo 12	29	Ejemplo 49	0
Ejemplo 13	10	Ejemplo 53	0
Ejemplo 15	0	Ejemplo 54	0
Ejemplo 16	0	Ejemplo 55	0

Compuesto	Tasa residual (%)	Compuesto	Tasa residual (%)
Ejemplo 17	0	Ejemplo 56	0
Ejemplo 18	0	Ejemplo 58	0
Ejemplo 19	1	Ejemplo 59	0
Ejemplo 20	0	Ejemplo 61	0*
Ejemplo 21	0*	Ejemplo 62	0*
Ejemplo 22	0	Ejemplo 64	0*
Ejemplo 24	7	Ejemplo 65	0*
Ejemplo 25	16	Ejemplo 68	0*
Ejemplo 27	0	Ejemplo 70	0*
Ejemplo 29	0	Ejemplo 71	0*
Ejemplo 30	0	Ejemplo 73	4*
Ejemplo 31	0	Ejemplo 74	0*
Ejemplo 32	0	Ejemplo 75	0*
Ejemplo 34	11	Ejemplo 80	0*
Ejemplo 37	0	Ejemplo 103	6*
*Concentración del compuesto de ensayo: 1 µM			

Ejemplo 125

Estabilidad metabólica sobre la fracción S9 de hígado de rata

5 La reacción sobre la fracción S9 de hígado de rata se llevó a cabo en una placa de 96 pocillos utilizando un robot para el escrutinio de Tecan Company. La disolución de S9 se preparó añadiendo a 10 ml de la fracción S9 de hígado de rata, 20 ml de Kpi 250 mM (pH 7,4) y 20 ml de agua desionizada. La disolución del cofactor se preparó disolviendo NADPH (220 mg) en agua desionizada (40,5 ml) para proporcionar finalmente una solución 6 mM. La disolución de PI (Patrón Interno) se preparó añadiendo 300 µL de disolución de PI (solución de DMSO 1mM) a 30 ml de disolución de acetonitrilo (dilución 1:100). El compuesto de ensayo (solución de DMSO 1 µM) se disolvió en una incubadora a 37°C, se vertieron 35 µL del mismo en cada pocillo de la placa de 96 pocillos (24 muestras/placa) y a continuación, las placas (una placa con la muestra, una placa de 96 pocillos para la dilución, placas de pocillos profundos para la reacción y recuperación, una placa para la extracción de la fase sólida) y las muestras de ensayo (solución con la fracción S9, solución con Cofactor, solución PI (Patrón Interno), solución de parada, acetonitrilo para la elución) se colocaron en la posición especificada en la cabina del robot. La reacción comenzó (la concentración del compuesto de ensayo fue 1 µM) y la mezcla se incubó a 37°C con agitación. La fase sólida se extrajo y al mismo tiempo se añadió el patrón interno para el análisis. A la muestra recuperada (200 µL/pocillo) se le añadieron 50 µL de acetonitrilo por pocillo y en 2 placas FALCON de pocillos profundos se vertieron 100 µL de la disolución por pocillo. Sometiendo a análisis LC/MS, se describieron el cromatograma de la muestra de ensayo y el patrón interno y se calculó el área del pico. Y a continuación, se calculó la estabilidad (tasa residual tras la reacción) mediante el método del patrón interno. El resultado se mostró en la Tabla 4.

25 Tabla 4

Compuesto	Velocidad residual (%)	Compuesto	Velocidad residual (%)
Ejemplo 1	7	Ejemplo 57	3
Ejemplo 2	11	Ejemplo 59	7
Ejemplo 3	19	Ejemplo 61	0
Ejemplo 4	25	Ejemplo 62	0
Ejemplo 8	1	Ejemplo 63	0
Ejemplo 14	22	Ejemplo 64	2
Ejemplo 15	11	Ejemplo 66	0

Compuesto	Velocidad residual (%)	Compuesto	Velocidad residual (%)
Ejemplo 16	0	Ejemplo 67	0
Ejemplo 17	28	Ejemplo 68	13
Ejemplo 19	0	Ejemplo 70	16
Ejemplo 20	0	Ejemplo 71	0
Ejemplo 21	26	Ejemplo 72	4
Ejemplo 22	31	Ejemplo 73	0
Ejemplo 30	4	Ejemplo 74	7
Ejemplo 31	3	Ejemplo 79	17
Ejemplo 33	2*	Ejemplo 80	0
Ejemplo 34	1*	Ejemplo 81	2
Ejemplo 41	2*	Ejemplo 82	2
Ejemplo 42	3	Ejemplo 84	1
Ejemplo 43	2	Ejemplo 86	18
Ejemplo 44	0	Ejemplo 90	3
Ejemplo 45	8*	Ejemplo 94	2
Ejemplo 46	0	Ejemplo 95	4
Ejemplo 47	0	Ejemplo 96	0
Ejemplo 48	0	Ejemplo 100	1
Ejemplo 49	0	Ejemplo 103	7
Ejemplo 50	7	Ejemplo 105	1
Ejemplo 51	0	Ejemplo 106	3
Ejemplo 52	24	Ejemplo 107	3
Ejemplo 53	2	Ejemplo 108	3
Ejemplo 55	4*	Ejemplo 109	0
Ejemplo 56	1		
*Concentración del compuesto de ensayo 10 µM			

Ejemplo 126

5 Medida de la cantidad de leucocitos y citoquinas en fluido de lavado broncoalveolar (FLBA) en un modelo de asma de ratón

Se inmunizó un ratón C57BL/6 administrando dérmicamente ovalbúmina desnaturalizada por calentamiento (40 mg). Cuarenta días después de la primera inmunización, se administró un refuerzo de ovalbúmina por vía nasal (100 µg). Veintiún días después de la primera inmunización, la disolución (1 ml/kg) preparada suspendiendo el compuesto de ensayo (10 mg/kg) en solución salina fisiológica se administró nasalmente (10 µl/10 g/peso corporal). Después de 2 horas se sensibilizó nasalmente con ovalbúmina (100 µg). Después de 18 horas se recogió el fluido de lavado broncoalveolar (FLBA), y se midieron el número total de leucocitos del FLBA y la fracción leucocitaria en la muestra de Cytospin por medio del método ELISA, se midieron la IL-4 y la IL-5 en el sobrenadante. El número de leucocitos (% de inhibición) se mostró en la Tabla 5 y la actividad de inhibición de la producción de IL-4 y IL-5 (% de inhibición con respecto al control) se mostró en la Tabla 6.

Tabla 5

Compuesto	Número de leucocitos totales	Acidófilo	Neutrófilo
Ejemplo 15	84	101	-92

Compuesto	Número de leucocitos totales	Acidófilo	Neutrófilo
Dipropionato de Beclometasona	92	89	90

Tabla 6

Compuesto	IL-4	IL-5
Ejemplo 15	80	75
Dipropionato de Beclometasona	97	100

Ejemplo 127**5 Actividad anti HSV del profármaco para modelo de rata infectado en la vagina con el virus del herpes (HSV).**

Sobre el dorso de un ratón hembra BALB/c (6 semanas de edad: Nippon SLC), se administraron dérmicamente 3 mg de Depo-Provera/ratón (Marca Registrada) y los ratones se alimentaron durante 6 días. Al hacer esto se ajustó el ciclo sexual y se equilibró la sensibilidad entre ratones al virus del herpes. Se eliminó el moco vaginal del ratón por medio de un bastoncillo de algodón para bebés, y se extendió en la vagina la pomada (20 mg) que contenía 0,5% del compuesto del Ejemplo 20, o la pomada (10 mg) que contenía 5% del compuesto del Ejemplo 20 (correspondiente a 0,1 mg y 0,5 mg por ratón del compuesto del Ejemplo). Como control, se extendió también la pomada placebo que no contenía el compuesto. Como pomada se utilizó una base que contenía 80% de Vaselina y 20% de parafina líquida. Al día siguiente, se eliminó el moco de la vagina del ratón por medio de un bastoncillo de algodón para bebés y a continuación se administraron en la vagina 2×10^4 pfu de virus del herpes de tipo 2 (HSV-2) (10 μ l/ratón) por medio de una pipeta. Después de la infección se observó la muerte o supervivencia de los ratones. La tasa de supervivencia de los ratones 9 días después de la infección con el virus se mostró en la figura 1. Los grupos a los que se habían aplicado las pomadas que contenían 0,5% y 5% del compuesto del Ejemplo 20, mostraron respectivamente tasas de supervivencia superiores en comparación con el grupo de control, y se observó la dependencia de la dosificación. Además, aunque la tasa de supervivencia en el grupo de control fue del 0%, en el grupo al que se había administrado pomada al 5% la tasa de supervivencia fue del 100% y el último mostró un efecto claramente anti-viral.

Ejemplo 128

25 Se prepara la preparación en aerosol (1 g) que contiene los siguientes ingredientes.

Compuesto del Ejemplo 15	: 0,641 mg (0,06%).
Etanol	: 26,816 mg (2,68%)
1,1,1,2-Tetrafluoroetano	: 972,543 mg (97,25%)

Ejemplo 129

30 Se prepara la preparación en aerosol (1 g) que contiene los siguientes ingredientes.

Compuesto del Ejemplo 22	: 0,641 mg (0,06%)
Etanol	: 26,816mg (2,68%)
1,1,1,2-Tetrafluoroetano	: 972,543 mg (97,25%)

Ejemplo 130

35 Se prepara la preparación en aerosol (1 g) que contiene los siguientes ingredientes.

Compuesto del Ejemplo 41	: 0,641 mg (0,06%)
Etanol	: 26,816 mg (2,68%)
1,1,1,2-Tetrafluoroetano	: 972,543 mg (97,25%)

Ejemplo 131

40 Se prepara la preparación en aerosol (1 g) que contiene los siguientes ingredientes.

Compuesto del Ejemplo 19	: 0,641 mg (0,06%)
Etanol	: 26,816 mg (2,68%)
1,1,1,2-Tetrafluoroetano	: 972,543, mg (97,25%)

Ejemplo 132

- 5 Se prepara la preparación en aerosol (1 g) que contiene los siguientes ingredientes.

Compuesto del Ejemplo 67	: 0,641 mg (0,06%)
Etanol	: 26,816 mg (2,68%)
1,1,1,2-Tetrafluoroetano	: 972,543 mg (97,25%)

Ejemplo Comparativo 110 **2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-carboxi bencil)adenina**

La 2-butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxycarbonilbencil)adenina (0,10 g, 0,27 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 1 se añadió a una disolución de hidróxido de sodio al 5% (10 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado, el sólido resultante se filtró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 0,17 mmoles, rendimiento: 61%) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos del Ejemplo comparativos 3~8 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 1.

20

Ejemplo Comparativo 3**2-*Butoxi-8-hidroxi-9-(5-carboxifurfuril)adenina**25 **Ejemplo Comparativo 5****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-carboximetilbencil)adenina**30 **Ejemplo Comparativo 6****2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-carboximetilbencil)adenina****Ejemplo Comparativo 8**35 **9-Bencil-2-carboximetil-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 9****9-Bencil-8-hidroxi-2-(2-hidroxiethylamino)adenina**

40

La 9-bencil-8-bromo-2-(2-hidroxiethylamino)adenina 600 mg (1,7 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 8 en ácido clorhídrico 6 N (3 ml) se agitó a 100°C durante 8 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción enfriando con hielo con una disolución hidróxido de sodio al 40%, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0,63 mmoles, rendimiento: 38%) en forma de un sólido de color blanco.

45

Ejemplo Comparativo 10**8-Hidroxi-2-(2-hidroxiethylamino)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

50

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 9.

Ejemplo Comparativo 1155 **8-Hidroxi -2-(2-hidroxiethylamino)-9-{(6-metil-3-piridil)metil}adenina**

La 2-hidroxietoxi-8-metoxi-9-[(6-metil-3-piridil)metil]adenina (640 mg, 1,9 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 13 en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción enfriando con hielo con una solución de hidróxido de sodio al 24%, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 1,4 mmoles, rendimiento: 73%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo Comparativo 12

9-Bencil-8-hidroxi-2-(carboxilmetil)tiadenina

A hidróxido de sodio (500 mg) en metanol (5 ml) se le añadió 9-bencil-8-hidroxi-2-(metoxicarbonilmetil)tioprina (64, mg, 0,19 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2, horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 2 N, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (32 mg, rendimiento: 52%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo Comparativo 13

9-Bencil-8-hidroxi-2-(2-carboxiletíl)tiadenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 40.

Ejemplo Comparativo 14

2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-8-hidroxi-9-[(6-metil-3-piridil)metil]adenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 10.

Ejemplo Comparativo 15

9-Bencil-2-(2-carboxietil)-8-hidroxiadenina

A malonato de dimetilo (493 mg, 3,73, mmoles) en DMF (8 ml) se le añadió en un baño de hielo hidruro de sodio (75 mg, 3,13 mmoles). A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió 9-bencil-2-clorometil-8-hidroxiadenina (0,10 g, 0,37 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se vertió en agua, se concentró, y se neutralizó con ácido clorhídrico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío calentando para proporcionar 9-bencil-2-(2,2-dimetoxicarboniletíl)-8-hidroxiadenina (92 mg, 0,24 mmoles) en forma de un sólido de color blanco. La 9-bencil-2-(2,2-dimetoxicarboniletíl)-8-hidroxiadenina obtenida (79 mg, 0,20 mmoles) se añadió a una mezcla disolvente de ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción en un baño de hielo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,18 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo Comparativo 16

9-Bencil-8-hidroxi-2-carboxilmetoxiadenina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo Comparativo. 17

Hidrocioruro de 2-(2-carboxiletíl)-8-hidroxi-9-[(6-metil-3-piridil)metil]adenina)

La 8-hidroxi-2-(2-metoxicarboniletíl)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]adenina (9 mg, 0,026 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 66 se añadió a ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la disolución se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en metanol y la disolución se añadió a éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío calentando para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 0,019 mmoles) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos del Ejemplo comparativos 18-26 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo Comparativo 18

2-(2-Carboxiletíl)-9-(4-carboxilmetilbencil)-8-hidroxiadenina

Ejemplo Comparativo 19**2-Butoxi-9-(5-carboximetilfurfuril)-8-hidroxiadenina**5 **Ejemplo Comparativo 20****2-Butoxi-9-(3-carboxiletibencil)-8-hidroxiadenina**10 **Ejemplo Comparativo 21****2-Butoxi-9-(6-(4-carboxil-1-piperidil)-3-piridilmetil)-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 22**15 **2-Butoxi-9-(6-(3-carboxil-1-piperidil)-3-piridilmetil)-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 23**20 **2-Butoxi-9-(3,4-dicarboxibencil)-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 24****2-Butoxi-9-(3,5-dicarboxibencil)-8-hidroxiadenina**25 **Ejemplo Comparativo 25****2-Butoxi-9-((6-carboximetil-3-piridil)metil)-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 26**30 **2-Butoxi-9-(6-(1-hidroxi-3-carboxilpropil)tio-3-piridil)metil)-8-hidroxiadenina****Ejemplo Comparativo 27**35 **9-(3-Carboximetilbencil)-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)adenina**

La 8-bromo-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina (0,22g, 0,50 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo de referencia 35 se suspendió en una mezcla disolvente de una disolución 1 N de hidróxido de sodio (15 ml) y metanol (15 ml), y la suspensión se agitó a 100°C durante 2,5 horas. Después de eliminar el disolvente, se añadió clorhídrico ácido 12 N (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, el sólido resultante se lavó sucesivamente con agua y metanol para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 0,37 mmoles, rendimiento: 73%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

45 **Ejemplo Comparativo 28****2-Butilamino-9-(3-carboximetilbencil)-8-hidroxiadenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 27.

50 **Ejemplo Comparativo 29****9-(3-Carboximetilbencil)-2-cloro-8-hidroxiadenina**

La 2-cloro-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina (50 mg, 0,14 mmoles) obtenida por medio del Ejemplo 98, se disolvió en una mezcla disolvente de una disolución 1 N de hidróxido de sodio (5 ml) y metanol (5 ml), y la disolución se agitó a 100°C durante 5 minutos. La disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 12 N y el disolvente se eliminó. El residuo se añadió a agua, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,072 mmoles, rendimiento: 50%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

60 **Ejemplo Comparativo 30****9-(3-Carboximetilbencil)-8-hidroxi-2-(2-hidroxiethyltio)adenina**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 29.

65

Los compuestos del Ejemplo comparativos 31~37 de más abajo se obtuvieron de acuerdo con el método del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo Comparativo 31

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[4-(1-carboxietil)bencil]adenina

Ejemplo Comparativo 32

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-(2-carboxi-2-propil)bencil]adenina

Ejemplo Comparativo 33

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-carboxifenil)adenina

Ejemplo Comparativo 34

9-Bencil-8-hidroxi-2-[(3-carboxibencil)tio]adenina

Ejemplo Comparativo 35

9-Bencil-8-hidroxi-2-[(4-carboxibencil)tio]adenina

Ejemplo Comparativo 36

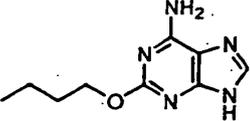
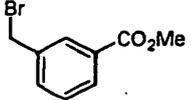
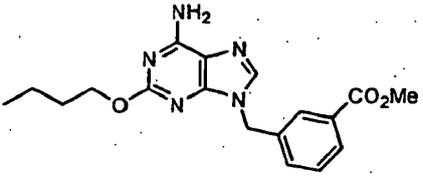
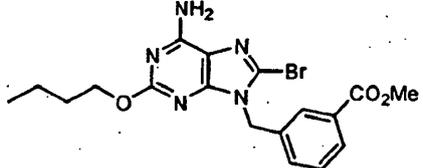
9-Bencil-8-hidroxi-2-[(3-carboximetilbencil)tio]adenina

Ejemplo Comparativo 37

9-Bencil-8-hidroxi-2-[(4-carboximetilbencil)tio]adenina

Las estructuras y propiedades físicas de los compuestos de los Ejemplos de referencia, los Ejemplos y Los Ejemplos comparativos se muestran más abajo.

Tabla 7

Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
1		3,72 g
2		1,90 g
3		0,50 g
4		0,45 g

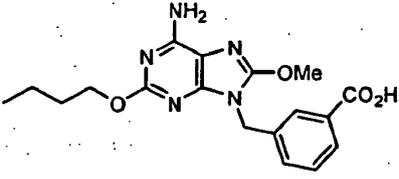
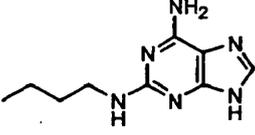
Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
5		0,13 g
6		2,08 g

Tabla 8

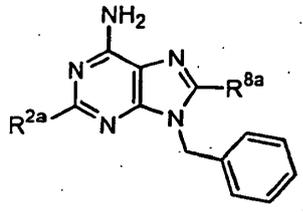
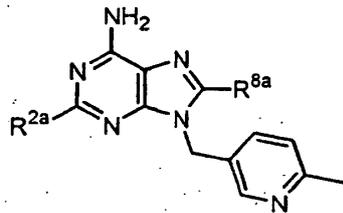
			
Ej. de referencia	-R ^{2a}	-R ^{8a}	RMN H ¹
7	-NH(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 7,76 (1H, s), 7,27 (5H, m), 6,66 (2H, s ancho), 6,08 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,13 (2H, s), 4,62 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,46, (2H, c, J = 5,0, Hz), 2,46 (2H, c, J = 5,0 Hz).
8	-NH(CH ₂) ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 7,28 (5H, m), 6,92 (2H, s ancho), 6,30 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,17 (2H, s), 3,49 (2H, c, J = 6,0 Hz), 3,31 (2H, c, J = 6,0 Hz).
15	-SH	-H	(DMSO-d ₆) δ 12,10 (1H, s ancho), 10,06 (1H, s ancho), 7,30 (5H, m), 6,74 (2H, s ancho), 4,85 (2H, s).

Tabla 9

			
Ej. de referencia	-R ^{2a}	-R ^{8a}	RMN H ¹
9	-NH(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8,48 (1H, s), 7,82 (1H, s); 7,63 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,71 (2H, s ancho), 6,13 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,12 (2H, s), 4,67 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,50 (2H, c, J = 5,6 Hz), 3,30 (2H, c, J = 5,6 Hz), 2,42 (3H, s).
10	-NH(CH ₂) ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 8,44, (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,92 (2H, s ancho), 6,32 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,16 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,32 (2H, c, J = 5,6 Hz), 2,43 (3H, s).
11,	-O(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,06 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,23 (2H, s ancho), 7,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,24 (2H, s), 4,82, (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, t, J = 5,2

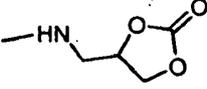
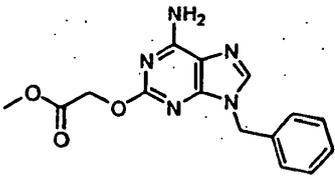
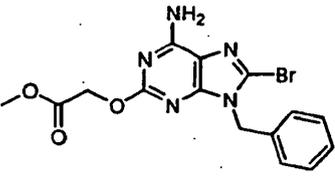
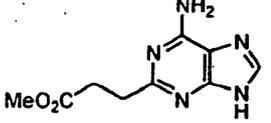
			Hz), 3,67 (2H, c, J = 5,2 Hz), 2,40 (3H, s).
12	-O(CH ₂)OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 12,02 (1H, s ancho), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 4,0, 2,0 Hz), 7,47 (2H, s ancho), 7,33 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,28 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,48 (3H, s).
13	-O(CH ₂) ₂ OH 5,6	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,87 (2H, s ancho), 5,02 (2H, s), 4,80 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,19, (2H, t, J = Hz), 4,05 (3H, s), 3,67 (2H, c, J = 5,6 Hz), 2,41 (3H, s).
	-O(CH ₂) ₂ OCONMe ₂	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,20 (2H, s ancho), 5,06 (2H, s), 4,54 (2H, m), 4,43 (2H, m), 4,11 (3H, s), 2,90 (6H, d, J = 8,0 Hz), 2,52 (3H, s).
16	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8,49 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21, (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,76 (2H, s ancho), 6,08 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,16 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,60 (1H, m), 3,40 (3H, m), 3,20 (1H, m), 2,42 (3H, s).
17	7,56 -NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 8,45 (1H, s), (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,02 (2H, s ancho), 6,27 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,16 (2H, s), 4,83 (1H, s ancho), 4,60 (1H, s ancho), 3,63, (1H, m), 3,40 (3H, m), 3,20 (1H, m), 2,42 (3H, s).
18	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20, (1H, d, J 8,0 Hz), 6,44 (2H, s ancho), 5,94 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,95 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,6, Hz), 4,00 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,39 (3H, m), 3,19 (1H, m), 2,42 (3H, s).
19		-OMe	RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ 8,39 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,52 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,97 (2H, s), 4,93 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 8,4, Hz), 4,37 (1H, m), 4,01, (3H, s), 3,60, (1H, m), 3,50 (1H, m), 2,42 (3H, s).

Tabla 10

Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
20		0,12 g
21		0,10 g
22		0,23 g

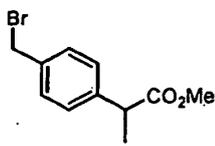
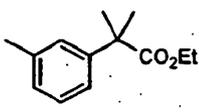
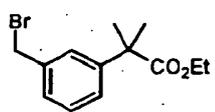
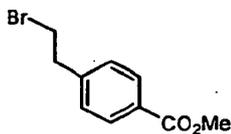
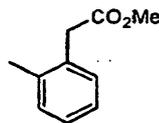
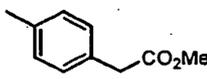
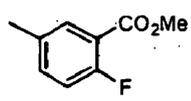
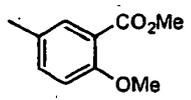
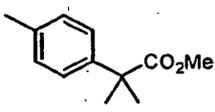
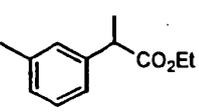
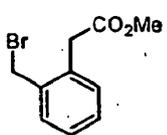
Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
23		358 mg
24		31 mg
25		50 mg
26		31 mg
27		2,05 g
28		775 mg
29		78 mg
30		0,98 g

Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
31		0,31 g
32		0,19 g
33		3,06 g

Tabla 11

Ej. de referencia	-R ^{2a}	-R ^{8a}	RMN H ¹
34,	-O(CH ₂) ₂ OMe	-H	(DMSO - d ₆) δ 8,04 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,24 - 7,17 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,65 (2H, s), 3,61 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (3H, s), 3,28 (3H, s).
35	-O(CH ₂) ₂ OMe	-Br	(CDCl ₃) δ 7,29 - 7,20 (4H, m), 6,44 (2H, s ancho), 5,28 (2H, s), 4,49 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,75 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,67 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,43 (3H, s).
36	-NH-Butil	-H	(DMSO - d ₆) δ 7,44 (1H, s), 7,31 - 7,18 (4H, m), 5,66 (2H, s ancho), 5,19 (2H, s), 4,97 (1H, s ancho), 3,66 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,40 (2H, dt, J = 6,0 Hz, 7,2 Hz), 1,56 (2H, tt, J = 7,6 Hz, 7,2 Hz), 1,39 (2H, tc, J = 7,6 Hz, 7,2 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz).
37	-NH-Butil	-Br	(CDCl ₃) δ 7,29 - 7,19 (4H, m), 5,75 (2H, s ancho), 5,20 (2H, s), 5,07 (1H, s ancho), 3,67 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,39 (2H, dt, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz), 1,56 (2H, tt, J = 6,8 Hz, 7,6 Hz), 1,38 (2H, tc, J = 7,6 Hz, 7,2 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).
38	-Cl	-H	(DMSO - d ₆) δ 8,24 (1H, s), 7,80 (2H, s ancho), 7,31 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,19 (1H, d, 7,6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,14 (1H, d, 7,6 Hz), 5,32 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,59 (3H, s).
39	-Cl	-Br	(CDCl ₃) δ 7,32 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 7,6 Hz), 7,26 - 7,19 (3H, m), 5,72 (2H, s ancho), 5,34 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,61 (2H, s).

Tabla 12

Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
40		4,71 g
41		4,92 g
42		4,62 g
43		4,79 g
44		4,36 g
45		4,42 g
46		3,07 g
47		3,43 g
48		2,26 g
49		2,97 g
50		2,90 g
51		2,80 g

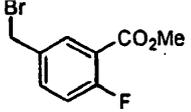
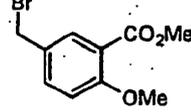
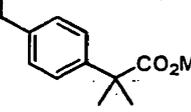
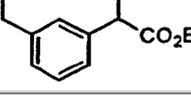
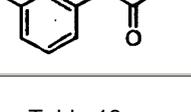
Ej. de referencia	Estructura	Rendimiento
		
52		2,84 g
53		2,48 g
54		2,16 g
55		3,75 g

Tabla 13

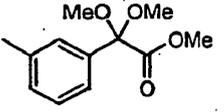
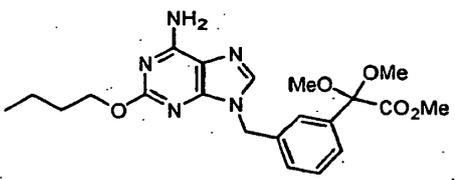
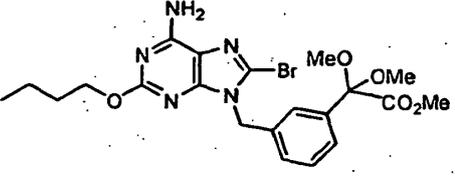
Ej. de referencia	Estructura	RMN H ¹ (ppm)
56		(CDCl ₃) δ 7,64 (1H, s), 7,60-7,51 (1H, m), 7,42-7,34 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,27 (6H, s).
57		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 7,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,41 (2H, s ancho), 5,29 (2H, s), 4,34 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,78 (2H, tt, J = 6,6 Hz), 5,8 Hz), 1,52 (2H, tc, J = 5,8 Hz, 7,4 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).
58		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ 7,70 (1H, s), 7,53, (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,95 (2H, s ancho), 5,31 (2H, s), 4,35, (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,71 (3H, s), 3,25 (6H, s), 1,77 (2H, tt, J = 6,6 Hz, 5,8 Hz), 1,50 (2H, tc, J = 5,8 Hz, 7,4 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Tabla 14

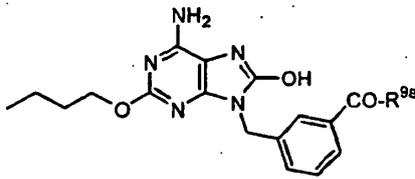
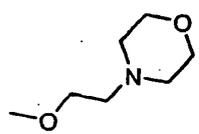
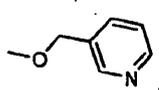
Ej.	-R ^{9a}	RMN H ¹
		
1	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 10,02, (1H, s ancho), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,84 (3H, s), 1,63 (2H, 5, J = 7,0, Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
2	-OEt	(DMSO-d ₆) δ 10,16 (1H, s ancho), 7,93 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,52 (2H, s ancho), 4,92, (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,63 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,36 (5H, m), 0,59 (3H, t, J = 7,3 Hz).
3	-OiPr	(DMSO-d ₆) δ 10,03 (1H, s ancho), 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 5,11 (1H, 7, J = 6,5, Hz), 4,92 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,8, Hz), 1,60 (2H, 5, J = 6,2 Hz), 1,34, (2H, 6, J = 7,0 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,2 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
4	-OCH ₂ CF ₃	(DMSO-d ₆) δ 10,03 (1H, s ancho), 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8, Hz), 6,49 (2H, s ancho), 4,97 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 7,6 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,6, Hz), 0,89, (3H, t, J = 7,3 Hz).
5	-O(CH ₂) ₂ OBzl	(DMSO-d ₆) δ 10,32 (1H, s ancho), 7,94 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58, (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28 (5H, m), 6,56 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,54, (2H, s), 4,42 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,5, Hz), 3,74 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,60 (2H, 5, J = 7,6 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz).
6	-O(CH ₂) ₂ OH	(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 7,96 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,89 (1H, m), 4,27 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,67 (2H, c, J = 5,4 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 7,6 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,6, Hz).
7	-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	(DMSO-d ₆) δ 10,01 (1H, s ancho), 7,87 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,8, Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,49 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,58 (2H, m), 2,18 (6H, s), 1,62, (2H, 5, J = 7,6 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz).
8		(DMSO-d ₆) δ 10,10 (1H, s ancho), 7,89 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,51 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,43 (4H, t, J = 4,6 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 7,6 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz).
9		(DMSO-d ₆) δ 10,16 (1H, s ancho), 8,68 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,96 (1H, s), 7,86 (2H, m), 7,50 (3H, m), 6,52 (2H, s), 5,38 (2H, s), 4,93 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,57 (2H, 5, J = 6,5 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,3, Hz).
10	-SMe	(DMSO-d ₆) δ 10,21 (1H, s ancho), 7,87 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,54 (2H, s ancho), 4,94 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,43 (3H, s), 1,63 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Tabla 15

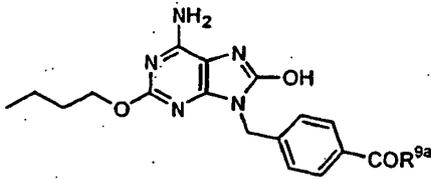
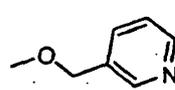
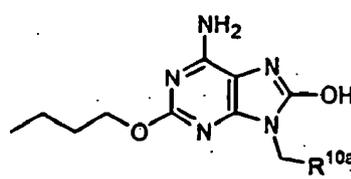
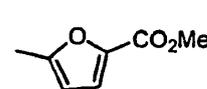
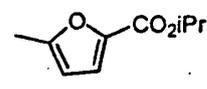
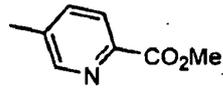
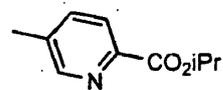
Ej.	-R ^{9a}	RMN H ¹
		
11	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 10,21 (1H, s ancho), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 11,1 Hz), 6,54 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,83 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
12	-OiPr	(DMSO-d ₆) δ 10,02 (1H, s ancho), 7,90 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 5,11 (1H, 7, J = 6,2 Hz), 4,93 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,59 (2H, 5, J = 6,2 Hz), 1,36 (8H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz).
13		(DMSO-d ₆) δ 10,04 (1H, s ancho), 8,68 (1H, d, J = 1,4, Hz), 8,55 (1H, dd, J = 2,1, 1,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (3H, m), 6,49 (2H, s), 5,38 (2H, s), 4,94 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz).
14	-OBzl	(DMSO-d ₆) δ 10,09 (1H, s ancho), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (7H, m), 6,50 (2H, s), 5,34 (2H, s), 4,94 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Tabla 16

Ej.	-R ^{10a}	RMN H ¹
		
15		(DMSO-d ₆) δ 10,05 (1H, s ancho), 7,24 (1H, d, J = 3,8, Hz), 6,51 (3H, m), 4,93 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,78 (3H, s), 1,64 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
16		(DMSO-d ₆) δ 10,05 (1H, s ancho), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,47 (3H, m), 5,08 (1H, 7, J = 6,2 Hz), 4,93 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,60 (2H, 5, J = 6,2 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 1,18 (6H, d, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3, Hz).
17		(DMSO-d ₆) δ 10,10 (1H, s ancho), 8,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 6,50 (2H, s ancho), 4,99 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,86 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8, Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
18		(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 8,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83, (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,52 (2H, s ancho), 5,15 (1H, 7, J = 6,2 Hz), 4,98 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (8H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
19		(DMSO-d ₆) δ 10,01 (1H, s ancho), 7,19 (4H, m), 6,47 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,64 (2H, s), 3,59 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz),

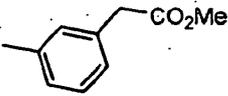
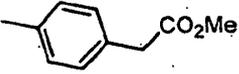
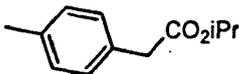
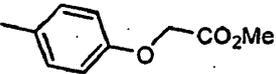
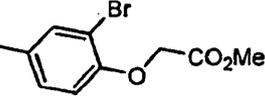
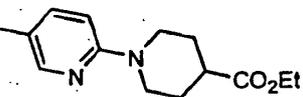
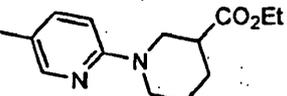
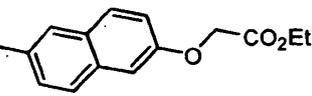
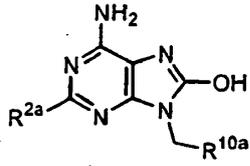
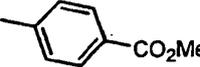
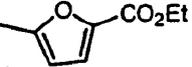
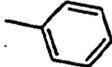
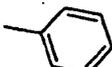
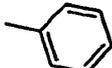
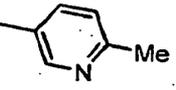
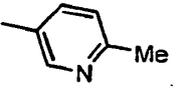
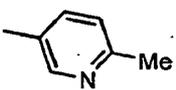
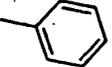
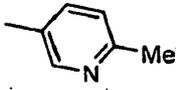
		1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
20		(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 7,22 (4H, m), 6,49 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,63 (2H, s), 3,58 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
21		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 7,20 (4H, m), 6,45 (2H, s ancho), 4,87 (1H, 7, J = 6,2 Hz), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,57 (2H, s), 1,64 (2H, 5, J = 6,2 Hz), 1,34 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz).
22		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,45 (2H, s ancho), 4,78 (2H, s), 4,76 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,68 (3H, s), 1,63 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,38 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
23		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,58, (1H, d, J = 1,9, Hz), 7,24 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,45 (2H, s ancho), 4,89 (2H, s), 4,78 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,68 (3H, s), 1,64 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,38 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
24		(DMSO-d ₆) δ 9,92 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,79, (1H, d, J = 8,9, Hz), 6,42 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,01 (7H, m ancho), 2,90 (2H, t, J = 10,8 Hz), 1,56 (8H, m ancho), 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
25		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,4, Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,44 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,01 (6H, m ancho), 3,04 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,66 (4H, m), 1,40 (3H, m), 1,16 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).
26		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s ancho), 7,75 (3H, m), 7,44, (1H, dd, J = 1,6 Hz, J = 8,4 Hz), 7,22, (2H, m), 6,47 (2H, s), 4,98 (2H, s), 4,88, (2H, s), 4,15 (4H, m), 1,62 (2H, 5, J = 6,8, Hz), 1,39 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Tabla 17

			
Ej.	-R ^{2a}	-R ^{10a}	RMN H ¹
27	-NHBu		(DMSO-d ₆) δ 9,94 (1H, s ancho), 7,90 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,38, (2H, d, J= 8,4 Hz), 6,20 (1H, t, J= 5,6, Hz), 6,10 (2H, s ancho), 4,88 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,43 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,25, (2H, 6, J= 7,0 Hz), 0,84, (3H, t, J= 7,0 Hz)..
28	-NHBu		(DMSO-d ₆) δ 9,70 (1H, s ancho), 7,21 (1H, d, J= 3,2 Hz), 6,45 (1H, d, J= 3,5 Hz), 6,26 (1H, t, J= 5,6 Hz), 6,08 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 4,25 (2H, c, J= 7,3 Hz), 3,14 (2H, t, J= 5,9 Hz), 1,43 (2H, 5, = 7,0 Hz), 1,26 (5H, m), 0,86 (3H, t, J= 7,3 Hz).
Referencia 29	-CH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10,28 (1H, s ancho), 7,30 (5H, m), 6,52 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,60 (3H, s).
Referencia 30	-CH ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10,26 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,51 (2H, s), 4,89 (2H, s), 4,06 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,63 (2H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz). (DMSO-d ₆) d 9,76 (1H, s), 7,29 (5H, m), 6,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,12 (2H, s ancho), 4,78 (2H, s), 3,90 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,57 (3H, s).
Referencia 31	-NHCH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,76 (1H, s), 7,29 (5H, m), 6,64 (1H, t, J =6,2 Hz), 6,12 (2H, s ancho), 4,78 (2H, s), 3,90 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,57 (3H, s).
32	-NHCH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,70 (1H, s ancho), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,11 (2H, s ancho), 4,79 (2H, s), 3,92 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,60 (3H, s), 2,42 (3H, s).
33	-NH(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,68 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,0 Hz) 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,38 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,08 (2H, s ancho), 4,79 (2H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,40 (2H, c, J = 5,2 Hz), 2,41 (3H, s), 1,99 (3H, s).
34	-NH(CH ₂) ₂ OCOOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,68 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,0, Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,42 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,08 (2H, s ancho), 4,79 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,40 (2H, c, J = 5,6 Hz), 2,42 (3H, s).
Referencia 35	-NH(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,73, (1H, s), 7,26 (5H, m), 6,36, (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,09 (2H, s ancho), 4,80 (2H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (2H, c, J = 6,0 Hz), 1,98 (3H, s).
36	-O(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9,95 (1H, s ancho), 8,43 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,51(1H, s ancho), 4,85, (2H, s), 4,35 (2H, m), 4,29, (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,03, (3H,s).
37	-O(CH ₂) ₂ OCOEt		(DMSO-d ₆) δ 9,86 (1H, s ancho), 8,43 (1H, d, J = 2,0, Hz),

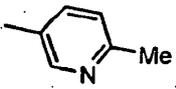
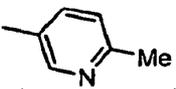
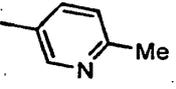
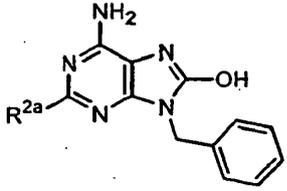
			7,58 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,51 (1H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,35 (2H, m), 4,29 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,33 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz).
38	-O(CH ₂) ₂ OCOOMe		(DMSO-d ₆) δ 10,00 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,52 (1H, s ancho), 4,85 (2H, s), 4,36 (4H, s), 3,70 (3H, s), 2,42 (3H, s).
39	-O(CH ₂) ₂₀ CONMe ₂		(DMSO-d ₆) δ 8,42 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, s ancho), 6,56 (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,34 (2H, m), 4,24 (2H, m), 2,82 (6H, s), 2,42 (3H, s).

Tabla 18

Ejemplos de referencia:		
		
Ej.	R2a	RMN H ¹
40,	-SCH ₂ COOMe m),	(DMSO-d ₆) δ 10,12 (1H, s ancho), 7,30 (5H, 6,57 (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,56 (2H, s).
41	-SCH ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10,12, (1H, s ancho), 7,31 (5H, m), 6,57 (2H, s ancho), 3,90 (2H, s), 4,01 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,90 (2H, s), 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz).
42	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₇ CH ₃	(DMSO-d ₆) δ 10,12 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,56 (2H, s ancho), 4,84, (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,90 (2H, s), 1,45 (2H, m), 1,24 (2H, m), 1,11 (8H, m), 0,83 (3H, t, J = 7,3 Hz).
43	-SCH ₂ COOtBu	(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,55 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 3,82 (2H, s), 1,37 (9H, s).
44	-SCH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂	(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,58, (2H, s ancho), 5,86 (1H, m), 5,70 (2H, m), 4,84, (2H, s), 4,51 (2H, m), 3,96(2H, s).
45	-SCH ₂ COOBzl	(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 7,28 (10H, m), 6,57 (2H, s ancho), 5,06 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,97 (2H, s).
46	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₂ F	(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,56, (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,54 (2H, dt, J = 47,7Hz, 7,0 Hz), 4,23 (2H, dt, J = 30,2Hz, 7,0 Hz), 3,96 (2H, s).
47	-SCH ₂ COOCH ₂ CF ₂ H	(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,57 (2H, s ancho), 6,20 (1H, m), 4,84 (2H, s), 4,27 (2H, m), 4,00 (2H, s).
48	-SCH ₂ COOCH ₂ CF ₃	(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 7,28, (5H, m), 6,58 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,63 (2H, m), 4,04 (2H, s).
49	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₂ OMe	(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,56 (2H, s ancho), 4,85 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,92 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,19 (3H, s).
50	-SCH ₂ CONHt	(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,95 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,58 (2H, s), 4,88 (2H, s), 3,71 (2H, s), 3,02 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz).
51		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,30, (5H, m), 6,57 (2H, s ancho), 4,88 (2H, s), 4,21 (2H, s), 3,43 (2H, m), 3,38 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,38, (2H, m).

52		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,30 (5H, m), 6,57 (2H, s ancho), 4,88, (2H, s), 4,05, (2H, s), 3,44 (8H, m).
53		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,29, (5H, m), 6,59 (2H, s ancho), 4,89 (1H, d, J= 15,3 Hz), 4,82 (1H, d, J= 15,3 Hz), 4,36 (1H, d, J= 7,3 Hz), 4,03 (2H, c, J= 7,1 Hz), 1,47 (3H, d, J= 7,3 Hz), 1,11 (3H, t, J= 7,1 Hz).
54	-S(CH ₂) ₂ COOMe	(DMSO-d ₆) δ 10,12 (1H, s), 7,30 (5H, m), 6,55 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,2 Hz).
55	-S(CH ₂) ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10,12 (1H, s ancho), 7,27 (5H, m), 6,55 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 4,07 (2H, c, J= 7,1 Hz), 3,20 (2H, t, 7,0 Hz), 2,70 (2H, t, J= 7,0 Hz), 1,17 (3H, t, J= 7,1 Hz).
56	-S(CH ₂) ₃ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 7,30 (5H, m), 6,53 (2H, s ancho), 4,89 (2H, s), 4,04 (2H, c, J= 7,1 Hz), 3,04 (2H, t, J= 7,3 Hz), 2,38 (2H, t, J= 7,4 Hz), 1,88 (2H, m), 1,16 (3H, t, J= 7,1 Hz).
57	-S(CH ₂) ₄ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,52 (2H, s ancho), 4,89 (2H, s), 4,03 (2H, c, J= 7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J= 6,6 Hz), 2,28 (2H, t, J= 7,0 Hz), 1,61 (4H, m), 1,16 (3H, t, J= 7,1 Hz).
58	-SCH ₂ COCH ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 7,30 (5H, m), 6,58, (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 4,10 (2H, c, J= 7,1 Hz), 3,92 (2H, s), 3,71 (2H, s), 1,15 (3H, t, J= 7,1 Hz).
59		(DMSO-d ₆) δ 10,17 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,61 (2H, s ancho), 4,90 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,84 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,40 (1H, t, J= 9,9 Hz), 4,22, (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,41 (1H, m).

Tabla 19

Ej.	R ^{2a}	R ^{10a}	RMN H ¹
60			(DMSO-d ₆) δ 9,73 (1H, s ancho), 8,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,60 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,14 (2H, s ancho), 4,89 (1H, m), 4,80 (2H, s), 4,50 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,33, (1H, dd, J = 8,4, 6,0 Hz), 3,56 (1H, m), 3,45 (1H, m), 2,42 (3H, s)
Referencia 61	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10,21 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,40 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,53 (3H, s), 2,87 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,71 (2H, d, J = 6,9 Hz).
Referencia 62	-(CH ₂) ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,39 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,98 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,88 (2H,

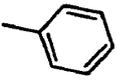
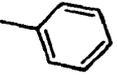
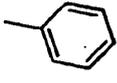
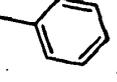
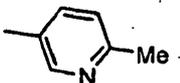
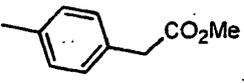
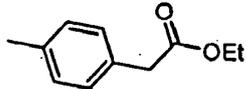
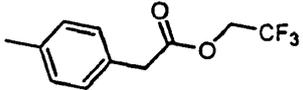
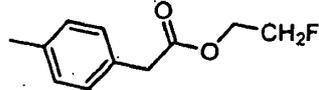
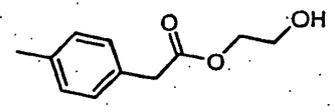
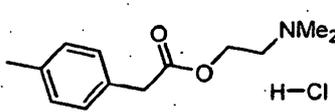
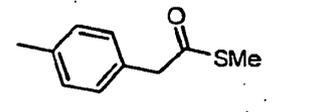
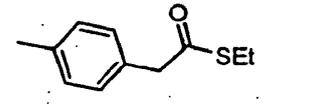
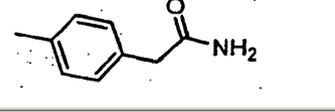
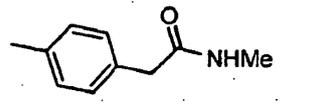
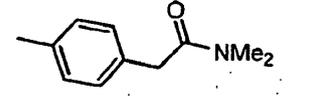
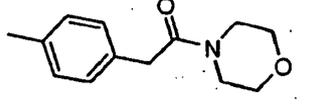
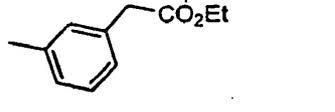
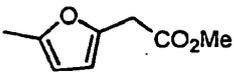
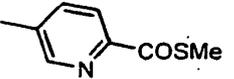
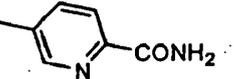
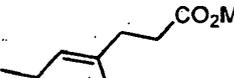
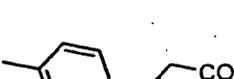
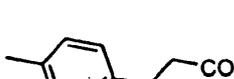
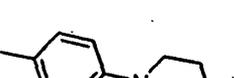
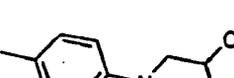
			d, J = 7,0 Hz), 2,69 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,11 (3H, d, J = 7,1 Hz).
Referencia 63	-(CH ₂) ₂ COSMe		(DMSO-d ₆) δ 10,18 (1H, s ancho), 7,27 (5H, m), 6,42 (2H, s), 4,88 (2H, s), 2,87 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,71 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,20 (3H, s).
Referencia 64	-OCH ₂ COOMe.		(DMSO-d ₆) δ 10,06 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,57 (2H, s ancho), 4,82 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,61 (3H, s).
Referencia 65	-OCH ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10,02 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,54 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,75 (2H, s), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7,1 Hz).
66	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,40 (2H, s ancho), 4,85 (2H, s), 3,56 (3H, s), 2,88 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,72 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,41 (3H, s)
67	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10,16 (1H, s ancho), 7,24 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,39 (2H, s ancho), 4,85 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,53 (3H, s), 2,87 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,71 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Tabla 20

Ej.	R ^{10a}	RMN H ¹
68		(DMSO-d ₆) δ 9,95 (1H, s ancho), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,61 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,36 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
69		(DMSO-d ₆) δ 10,01 (1H, s ancho), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 9,1 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,79 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 7,0 Hz), 1,37 (2H, s, J = 7,5 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).
70		(DMSO-d ₆) δ 10,00 (1H, s ancho), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,66 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,54 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,30 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,23 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,68 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,7 Hz), 1,36 (2H, s, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
71		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,81 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,13 (2H, t, J =

		6,6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,64 (2H, s), 3,55 (2H, c, J = 5,4 Hz), 1,62 (2H, s, J = 6,7 Hz), 1,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).
72		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 9,78 (1H, s ancho), 7,25 (4H, m), 6,56 (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,70 (2H, s), 3,35 (2H, c, J = 5,0 Hz), 2,76 (3H, s), 2,75 (3H, s), 1,62 (2H, s, J = 7,9 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).
73		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s ancho), 7,23 (4H, m), 6,45 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,12 (4H, m), 3,62 (2H, s), 3,48 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,48 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,32 (4H, t, J = 4,8 Hz), 1,62 (2H, s, J = 7,8 Hz), 1,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
74		(DMSO-d ₆) δ 10,00 (1H, s ancho), 7,23 (4H, m), 6,46 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,87 (2H, s), 2,20 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 7,8 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).
75		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,85 (2H, s), 2,78 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,62 (2H, s, J = 6,7 Hz), 1,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).
76		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 7,43 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,85 (1H, s), 6,44 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,32 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,5 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
77		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,91 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,45 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,54 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,7 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
78		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,82 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,63 (2H, s), 2,97 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
79		(DMSO-d ₆) δ 9,95, (1H, s ancho), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,45 (2H, s ancho), 4,82 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,67 (2H, s), 3,46 (8H, m), 1,62 (2H, s, J = 7,7 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
80		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,16 (3H, m), 6,46 (2H, s ancho), 4,83, (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,58 (2H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
81		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 6,46 (2H, s ancho), 6,19 (2H, m), 4,79 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,72 (2H, s), 3,60 (3H, s), 1,62 (2H, s, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

		
82		(DMSO-d ₆) δ 10,08 (1H, s ancho), 8,69 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,89 (2H, m), 6,51 (2H, s ancho), 5,00 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,35 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).
83		(DMSO-d ₆) δ 10,01 (1H, s ancho), 8,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,09 (1H, s ancho), 7,98 (1H, d, J = 8,0, Hz), 7,83 (1H, dd, J = 2,1, 8,0 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 6,49 (2H, s ancho), 4,98 (2H, s), 4,13, (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,35 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
84		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 7,15 (4H, m), 6,46 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,54 (3H, s), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,6, Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
85		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,44 (2H, s ancho), 4,80 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,56 (3H, s), 2,80 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,36, (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
86		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s ancho), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,45 (2H, s ancho), 4,80 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
87		(DMSO-d ₆) δ 9,90 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,3, 30 8,9, Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (2H, s ancho), 4,71 (2H, s), 4,15 (4H, m), 3,59 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,58 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,63 (2H, 5, J = 7,8 Hz), 1,48 (2H, m), 1,38 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,92, (3H, t, J = 7,3 Hz).
88		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,43 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,31 (1H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,94 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,45 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,62 (4H, m), 1,39 (3H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).
89		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 6,46 (2H, s), 4,98 (2H, s), 4,90 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,71 (3H, s), 1,61 (2H, 5, J = 7,1 Hz), 1,35 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).
90		(DMSO-d ₆) δ 10,03 (1H, s ancho), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 1,7, 8,0 Hz), 6,49 (2H, s ancho), 4,95 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,80 (6H, s), 1,60 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,35 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
91		(DMSO-d ₆) δ 10,10, (1H, s ancho), 8,38 (1H, m), 8,18 (2H, d, J = 1,6 Hz), 6,52 (2H, s ancho), 5,00 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (6H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,6, Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

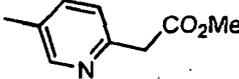
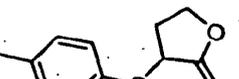
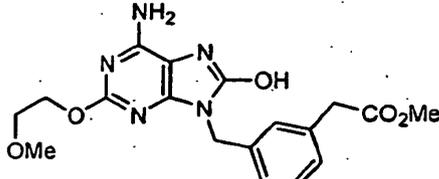
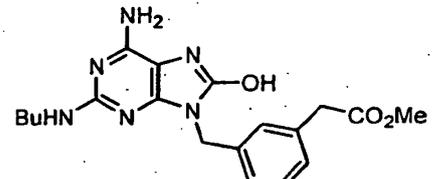
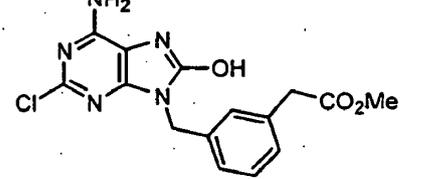
92		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 8,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66, (1H, dd, J = 2,3, 8,0, Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,9, Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,59 (2H, s), 3,43 (3H, s), 1,62 (2H, s, J = 7,0 Hz), 1,36 (2H, s, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
93		(DMSO-d ₆) δ 9,99 (1H, s ancho), 8,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,2, 8,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,64 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,39 (1H, dt, J = 3,2, 8,7 Hz), 4,31 (1H, c, J = 8,7 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,69 (1H, m), 2,33 (1H, m), 1,62 (2H, s, J = 7,0 Hz), 1,37 (2H, s, J = 7,5 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
94		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,45, (2H, s ancho), 5,29 (1H, t, J = 8,7, Hz), 4,79 (2H, s), 4,39 (1H, dt, J = 2,3, 8,8 Hz), 4,31 (1H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,74 (1H, m), 2,22 (1H, m), 1,63 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,37 (2H, s, J = 7,6 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
95		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,44 (2H, s ancho), 4,86 (1H, m), 4,76 (2H, s), 4,67 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,65 (3H, s), 3,53 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,63 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,37 (2H, s, J = 7,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Tabla 21

Ej.	Estructura	RMN H ¹
96		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 7,6, Hz), 7,6 Hz), 7,20 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,6, Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,25 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,65 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,26 (3H, s).
97		(DMSO-d ₆) δ 9,63 (1H, s), 7,26 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,19 (1H, s), 7,16-7,13 (2H, m), 6,20 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,00 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,15 (2H, dt, J = 5,6 Hz, 6,8 Hz), 1,43 (2H, tt, J = 7,6 Hz, 6,8 Hz), 1,28 (2H, tc, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7,6 Hz).
98		(DMSO-d ₆) δ 10,37 (1H, s ancho), 7,29 (1H, dd, J = 8,0, Hz), 4,8 Hz), 7,18-7,12, (3H, m), 6,91 (2H, s ancho), 4,88 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,58 (3H, s).
99		(DMSO-d ₆) δ 10,12 (1H, s), 7,28, (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,53 (2H, s ancho), 4,88 (1H, s ancho), 4,85 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,61-3,57 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,8 Hz).

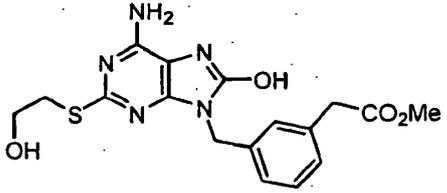
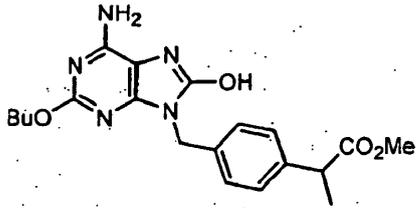
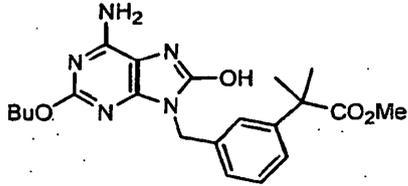
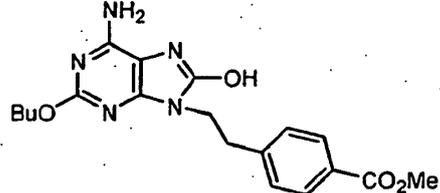
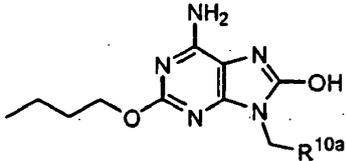
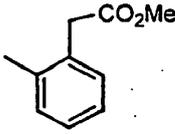
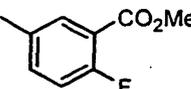
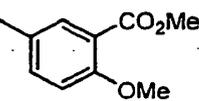
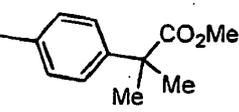
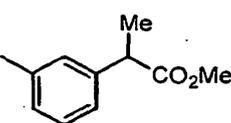
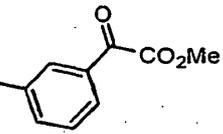
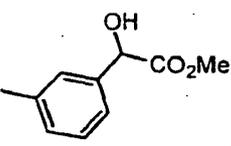
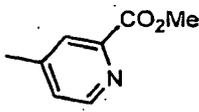
Ej.	Estructura	RMN H ¹
		
100		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 7,26-7,19 (4H, m), 6,43 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,75 (1H, c, J = 6,9 Hz), 3,54, (3H, s), 1,61 (2H, 5, J = 6,9 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
101		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 7,30-7,11 6,43 (4H, m), (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (2H, s), 3,58 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,9 Hz), 1,45 (6H, s), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).
102		(DMSO-d ₆) δ 9,81 (1H, s ancho), 7,82, (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,37 (2H, s ancho), 4,09 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Tabla 22

Ej.	-R ^{2a}	RMN H ¹
103		(DMSO-d ₆) δ 10,14 (1H, s ancho), 8,05 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,8, Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8, Hz), 7,34, (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28 (5H, m), 6,60 (2H, s ancho), 4,92 (2H, s), 4,36 (2H, s), 3,82 (3H, s).
104		(DMSO-d ₆) δ 10,15 (1H, s ancho), 7,77 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,2 Hz) 7,28 (5H, m), 6,61 (2H, s ancho), 4,92 (2H, s), 4,35 (2H, s), 3,83 (3H, s).
105		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,29 (7H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,59 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,58 (3H, s).
106		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s ancho), 7,27 (7H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,58 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,59 (3H, s).
107		(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s), 7,18 (5H, m), 6,40 (2H, s), 4,80 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,55 (2H, s), 1,42 (2H, m), 1,17 (2H, m), 0,74 (3H, t, J = 7,4 Hz).
108		(DMSO-d ₆) δ 10,26 (1H, s ancho), 7,32 (5H, m), 6,53 (2H, s), 4,94 (3H, m), 3,64 (2H, s), 1,19, (6H, t, J = 6,3, Hz)
109		(DMSO-d ₆) δ 10,03 (1H, s ancho), 7,09 (5H, m), 6,32 (2H, s), 4,70 (2H, s), 4,39 (2H, m), 4,08 (2H, m), 3,50 (2H, s).
110		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s), 7,24 (5H, m), 6,40 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 3,63 (2H, s), 3,44-3,32 (8H, m).

Tabla 23

Ej.	-R ^{10a}	RMN H ¹
		
111		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s ancho), 7,21 (4H, s), 6,43 (2H, s ancho), 4,85, (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, s), 3,58 (3H, s), 1,61 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
112		(DMSO-d ₆) δ 9,98 (1H, s ancho), 7,87-7,84 (1H, m), 7,60-7,58 (1H, m), 7,34-7,27 (1H, m), 6,45 (2H, s ancho), 4,88 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,82, (3H, s), 1,61 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,35 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz).
113		(DMSO-d ₆) δ 9,93 (1H, s ancho), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,43 (2H, s ancho), 4,80 (2H, s), 4,14, (2H, t, J = 6,6, Hz), 3,77 (3H, s), 3,75, (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
114		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,24 (4H, s), 6,44 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,55 (3H, s), 1,61 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,45 (6H, s), 1,36 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3, Hz).
115		(DMSO-d ₆) δ 9,96 (1H, s ancho), 7,29-7,12 (4H, m), 6,44 (2H, s ancho), 4,82 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,75, (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,54 (3H, s), 1,61, (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7,1), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
116		(DMSO-d ₆) δ 10,05 (1H, s ancho), 7,91 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 7,6 Hz), 6,50 (2H, s ancho), 4,96 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 1,61 (2H, tt, J = 7,4 Hz, 6,6 Hz), 1,37 (2H, tc, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
117		(DMSO-d ₆) δ 9,97 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,32-7,28 (2H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 6,46 (2H, s ancho), 6,07 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,10 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,84 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,57, (3H, s), 1,62 (2H, tt, J = 7,4 Hz, 6,6, Hz), 1,38 (2H, tc, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 0,9,0 (3H, t, J = 7,4 Hz).
118		(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 8,65 (1H, dd, J = 0,6, 5,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 0,6, 5,0 Hz), 6,53 (2H, s ancho), 4,98 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,86 (3H, s), 1,58 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,33 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz).
119		(DMSO-d ₆) δ 10,11 (1H, s ancho), 7,65, (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,53 (2H, s ancho), 5,06 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 1,63 (2H, 5, J =

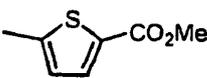
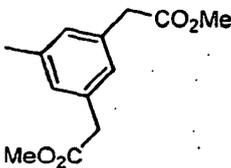
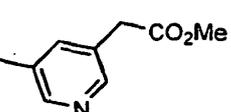
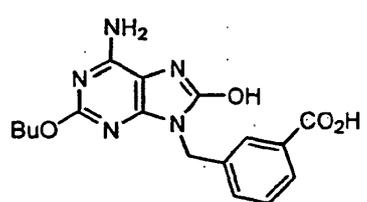
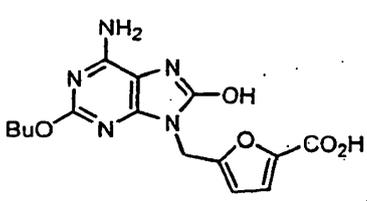
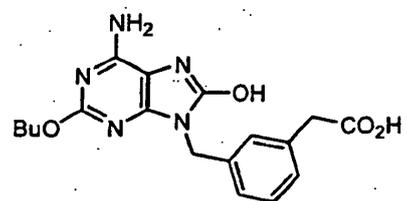
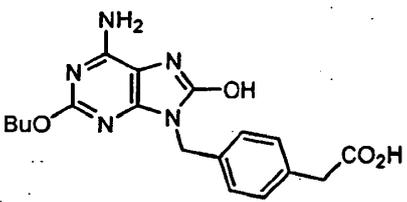
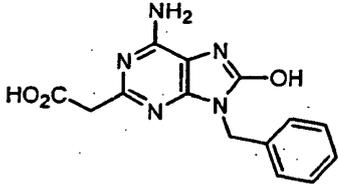
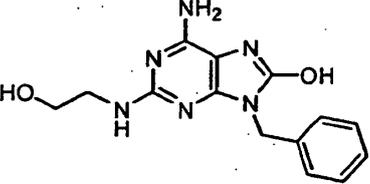
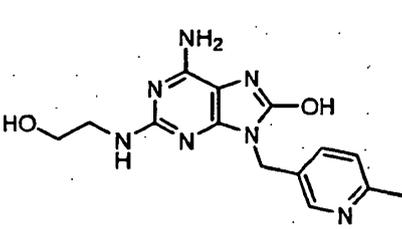
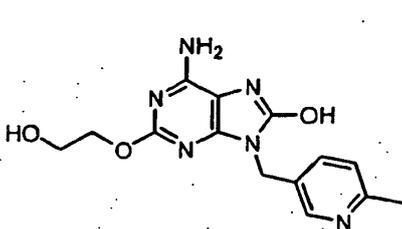
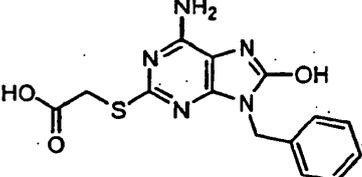
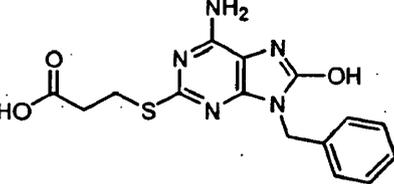
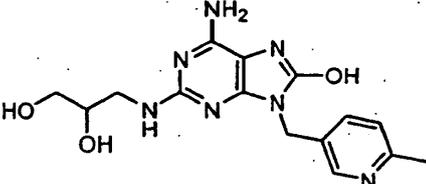
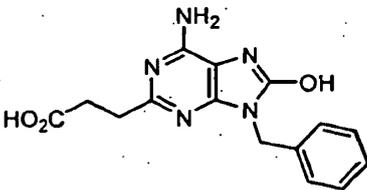
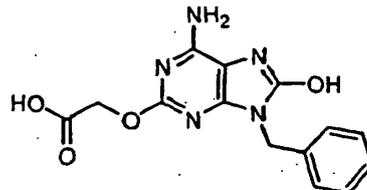
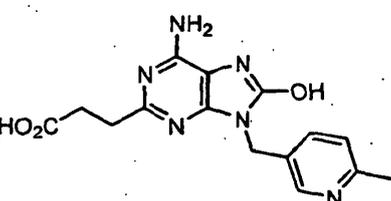
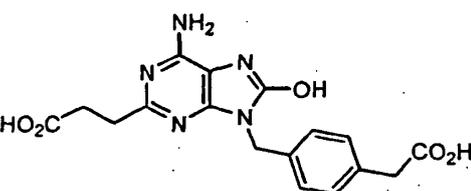
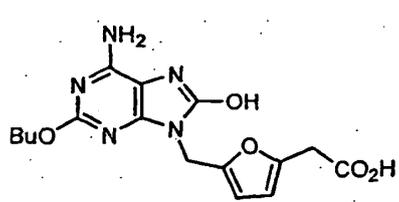
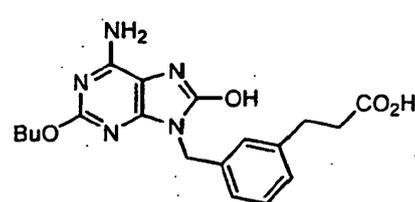
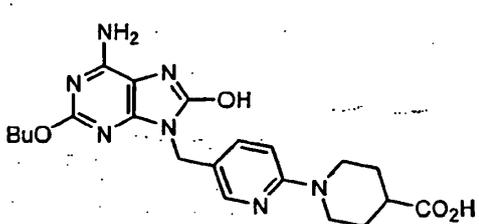
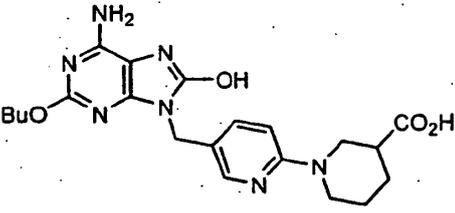
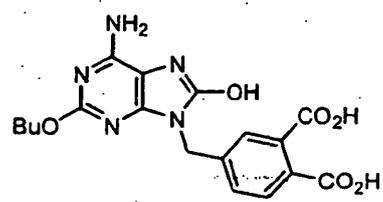
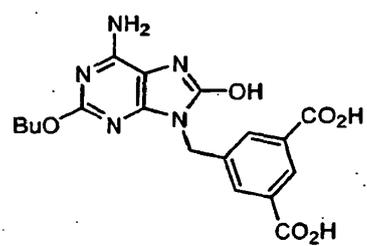
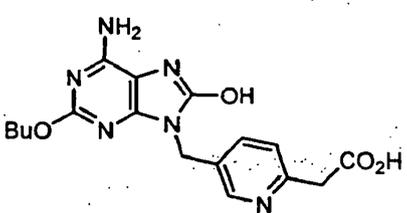
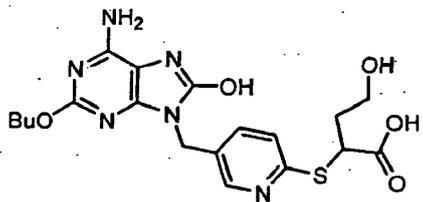
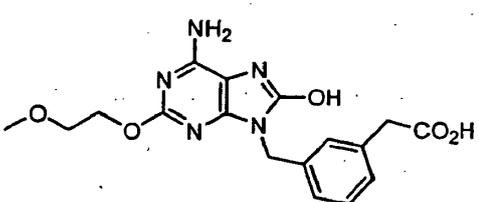
		6,6 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
120		(DMSO-d ₆) δ10,00 (1H, s ancho), 7,09 (2H, s), 7,05 (1H, s), 6,47 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,63 (4H, s), 3,58 (6H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
121		(DMSO-d ₆) δ10,09 (1H, s ancho), 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, m), 6,50 (2H, s ancho), 4,88 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,73, (2H, s), 3,60 (3H, s), 1,62 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,37, (2H, 6, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

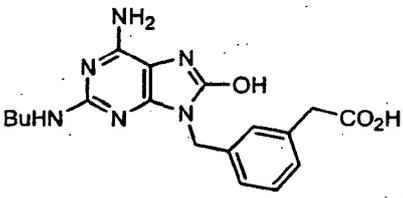
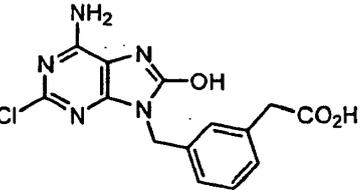
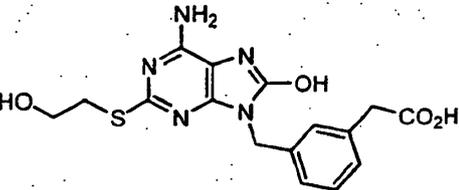
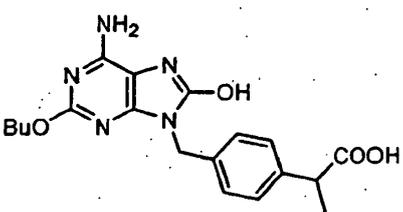
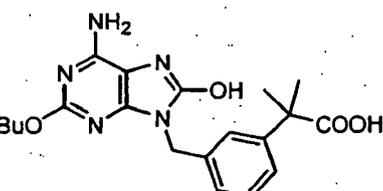
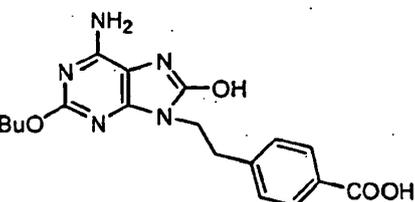
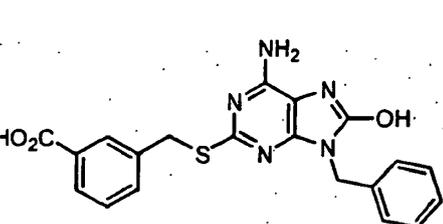
Tabla 24

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
1		(DMSO-d ₆) δ 12,99 (1H, s ancho), 10,03 (1H, s), 7,88, (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 7,8, Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,8, Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,60 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
3,		(DMSO-d ₆) δ 13,08 (1H, s ancho), 10,02, (1H, s ancho), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,45 (3H, m), 4:91 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,64 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
5		(DMSO-d ₆) δ 12,31 (1H, s ancho), 10,03 (1H, s ancho), 7,22 (4H, m), 6,47 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,50 (2H, s), 1,60 (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,38 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz).
6		(DMSO-d ₆) δ 13,14 (1H, s ancho), 10,01, (1H, s ancho), 7,22 (4H, m), 6,49, (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,53 (2H, s), 1,62, (2H, 5, J = 6,8 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
8		(DMSO-d ₆) δ 12,40 (1H, s ancho), 10,23 (1H, s ancho), 7,29 (5H, m), 6,50 (2H, s), 4,90 (2H, s), 3,53 (2H, s).
9		(DMSO-d ₆) δ 9,68 (1H, s), 7,29 (5H, m), 6,06 (3H, s ancho), 4,80 (2H, s), 4,60 (1H, t, J = 4,4 Hz), 3,46 (2H, c, J = 4,4 Hz), 3,23 (2H, c, J = 4,4 Hz).
10		(DMSO-d ₆) δ 9,70 (1H, s ancho), 8,42 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,06, (2H, s ancho), 4,78, (2H, s), 4,62, (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,50 (1H, c, J = 6,0, Hz), 3,25 (2H, c, J = 6,0 Hz), 2,42 (3H, s).
11		(DMSO-d ₆) δ 10,13 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,55 (2H, s ancho), 4,84 (2H, s), 4,80 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,16 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,64 (2H, c, J = 4,8 Hz), 2,42 (3H, s).
12		(DMSO-d ₆) δ 10,44 (1H, s ancho), 7,34 (5H, m), 6,64 (2H, s ancho), 4,85 (2H, s), 3,82 (2H, s).
13		(DMSO-d ₆) δ 12,26 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,39-7,17 (m, 5H), 5,29 (s, 2H), 3,22 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 6,9 Hz).
14		(DMSO-d ₆) δ 9,70 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,11 (2H, s ancho), 6,02 (1H, t, J = 5,7, Hz), 4,81 (1H, s ancho), 4,78 (2H, s), 4,56 (1H, t, J = 8,3 Hz), 3,57 (1H, m), 3,33 (3H, m), 3,12 (1H, m), 2,42 (3H, s).
15		(DMSO-d ₆) δ 12,04 (1H, s ancho), 10,20 (1H, s ancho), 7,26 (5H, m), 6,42 (2H, s), 4,88, (2H, s), 2,83 (2H, d, J =

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
		7,2 Hz), 2,65 (2H, d, J = 7,2 Hz).
16		(DMSO-d ₆) δ 12,80 (1H, s ancho), 10,00 (1H, s ancho), 7,28 (5H, m), 6,52 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,70 (2H, s).
17		(DMSO-d ₆) δ 10,57 (1H, s ancho), 8,70 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,83 (2H, s ancho), 5,04 (2H, s), 2,87 (2H, d, J = 7,1 Hz), 2,66 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s). H-Cl
18		(DMSO-d ₆) δ 10,76 (1H, s ancho), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,91 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,93 (2H, d, J = 7,1 Hz), 2,72 (2H, d, J = 6,9 Hz).
19		(DMSO-d ₆) δ 12,50 (1H, s ancho), 9,97 (1H, s ancho), 6,46 (2H, s ancho), 6,19 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,79 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,59 (2H, s), 1,63 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,38 (2H, s, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
20		(DMSO-d ₆) δ 11,16 (1H, s ancho), 9,86 (1H, s ancho), 7,16 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,76 (2H, s ancho), 4,79 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,15 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,62 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,36 (2H, s, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
21		(DMSO-d ₆) δ 11,10 (1H, s ancho), 9,90 (1H, s ancho), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,74 (3H, m), 4,68 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 10,8 Hz), 2,08 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,64 (2H, s, J = 6,6 Hz), 1,46 (2H, m), 1,38, (2H, s, J = 7,3 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).
22		(DMSO-d ₆) δ 11,51 (1H, s ancho), 8,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,87 (2H, s), 6,79 (1H, d, J

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
		= 8,8 Hz), 4,67 (2H, s), 4,14 (4H, m), 2,75 (3H, m), 1,93 (2H, m), 1,50 (6H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).
23		(DMSO-d ₆) δ 13,14 (2H, s ancho), 10,00 (1H, s ancho), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 4,93 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 6,6 Hz), 1,35, (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
24		(DMSO-d ₆) δ 13,31 (1H, s ancho), 10,08 (1H, s ancho), 8,36 (1H, s), 8,11 (2H, s), 6,52 (2H, s ancho), 4,98 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 6,7 Hz), 1,35 (2H, 6, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).
25		(DMSO-d ₆) δ 12,44 (1H, s ancho), 9,98 (1H, s ancho), 8,46 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,3, 8,0, Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8, Hz), 6,46 (2H, s ancho), 4,87 (2H, s), 4,14, (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,43 (2H, s), 1,62 (2H, 5, J = 7,7, Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,6 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).
26		(DMSO-d ₆) δ 10,65 (1H, s ancho), 8,32 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,66 (2H, s ancho), 5,70 (1H, s ancho), 4,78 (2H, s), 4,15 (4H, m), 3,51 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,14 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,63 (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,5 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
27		(DMSO-d ₆) δ 12,32 (1H, s ancho), 9,97 (1H, s), 7,26 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,20 (1H, s), 7,17-7,14 (2H, m), 6,47, (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8, Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,26 (3H, s).

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
28		(DMSO-d ₆) δ 12,29 (1H, s ancho), 9,98 (1H, s ancho), 7,26 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,18-7,15 (2H, m), 6,74 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,40-3,17 (2H, m), 1,48 (2H, tt, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz), 1,30 (2H, tc, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).
29		(DMSO-d ₆) δ 12,39 (1H, s ancho), 10,39 (1H, s ancho), 7,27-7,25 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,17-7,11 (2H, m), 6,91 (2H, s ancho), 4,92, (2H, s), 3,53 (2H, s).
30		(DMSO-d ₆) δ 12,29 (1H,s ancho) 10,11 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,52 (2H, s ancho), 4,90, (1H, s ancho), 4,85 (2H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,54, (2H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,8 Hz).
31		(DMSO-d ₆) δ 12,27 (1H, s ancho), 9,95 (1H, s ancho), 7,26-7,19 (4H, m), 6,43 (2H, s ancho), 4,81 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,62 (1H, c, J = 6,9 Hz), 1,61 (2H, 5, J = 6,9 Hz), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz).
32		(DMSO-d ₆) δ 12,32 (1H, s ancho), 9,94 (1H, s ancho), 7,37-7,10 (4H, m), 6,43 (2H, s ancho), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,62 (2H, 5, J = 6,9 Hz), 1,42 (6H, s), 1,36 (2H, 6, J = 7,0 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz) .
33		(DMSO-d ₆) δ 9,84 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,39 (2H, s ancho), 4,10 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,3, s Hz), 1,61, (2H, 5, J = 7,0 Hz), 1,37 (2H, 6, J = 7,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
34		(DMSO-d ₆) δ 10,16 (1H, s ancho), 8,01 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (6H, m), 6,60 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,35 (2H, s).
35		(DMSO-d ₆) δ 10,18 (1H, s ancho), 7,76 (2H, d, J = 8,2 Hz),

Ej. Comp.	Estructura	RMN H ¹
		7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz) 7,28 (5H, m), 6,62 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,34 (2H, s).
36		(DMSO-d ₆) δ 12,32 (1H, s ancho), 10,16 (1H, s ancho), 7,33-7,09 (9H, m), 6,59, (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,49 (2H, s).
37		(DMSO-d ₆) δ 12,30 (1H, s ancho), 10,13 (1H, s ancho), 7,28 (7H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,58 (2H, s ancho), 4,91 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,50 (2H, s).

Los compuestos preferibles de la presente invención se ilustran más abajo.

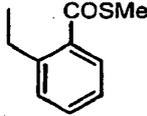
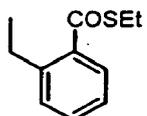
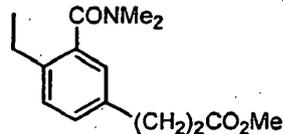
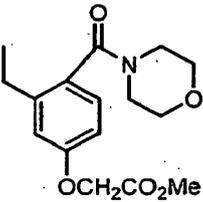
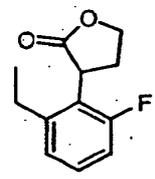
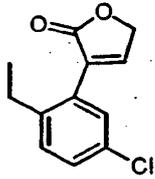
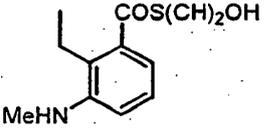
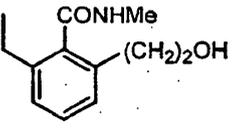
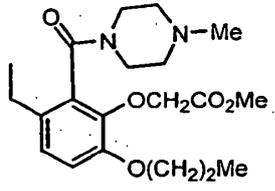
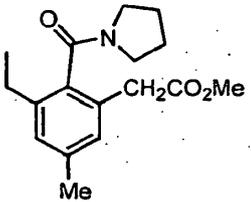
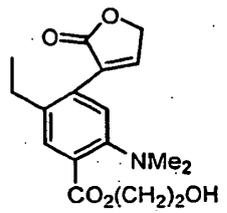
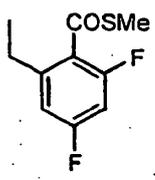
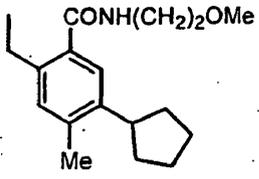
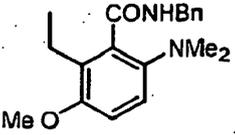
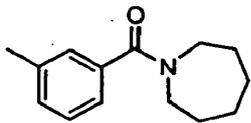
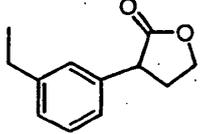
Tabla 25

Núm.	-R ⁹	Núm.	-R ⁹
201		202	
203		204	
205		206	

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

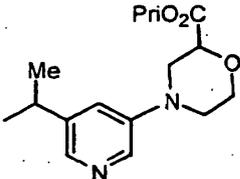
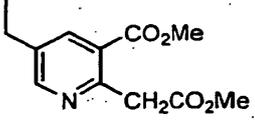
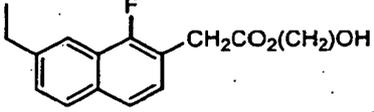
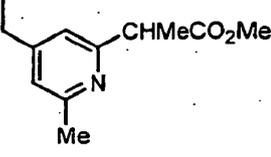
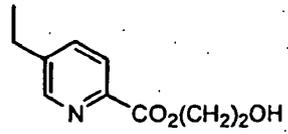
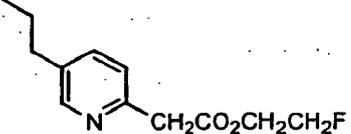
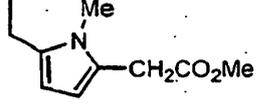
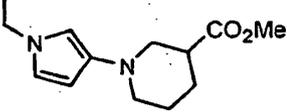
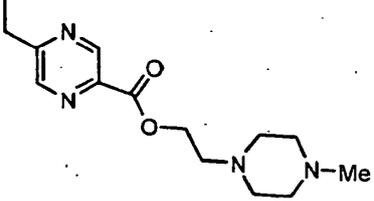
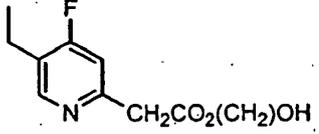
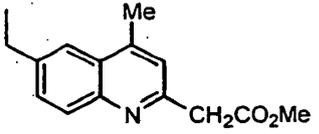
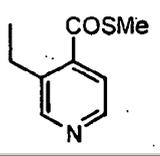
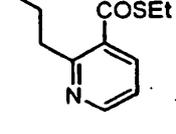
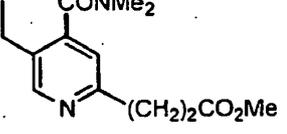
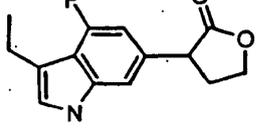
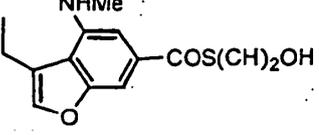
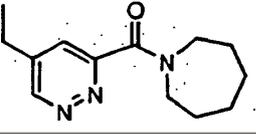
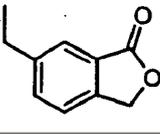
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	

293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

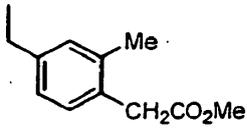
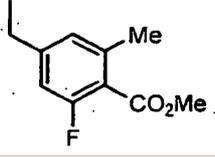
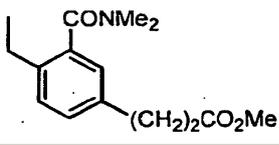
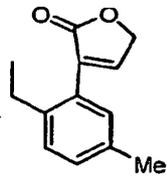
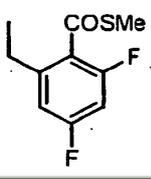
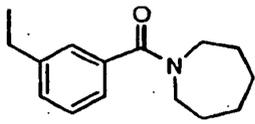
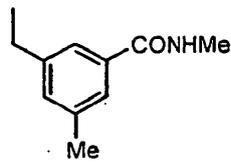
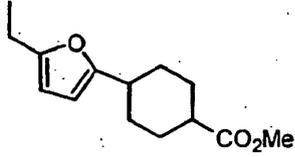
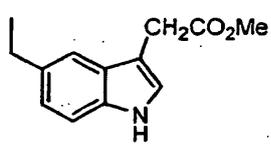
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	

327		328	
329		330	

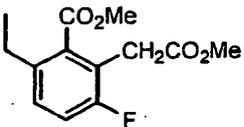
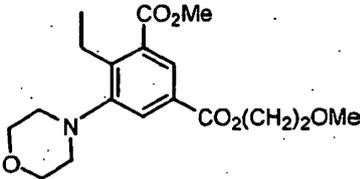
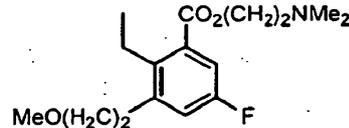
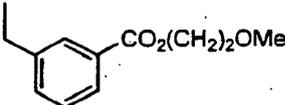
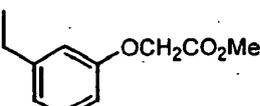
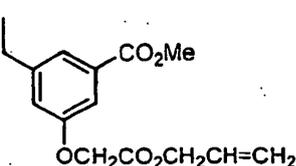
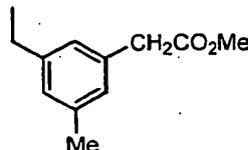
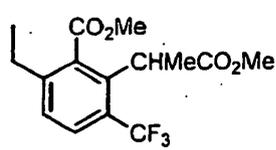
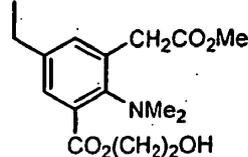
Tabla 26

Núm.	-Y ¹ -Q ¹	X	-R ⁹
331	-Bu	-	
332	-CH ₂ OH	-	
333	-(CH ₂) ₂ OH	-	
334	-(CH) ₂ OMe	-	
335	-Bu	-	

336	-CH ₂ OH	-	
337	-(CH ₂) ₂ OH	-	
338	-(CH ₂) ₂ OH	-	
339	-(CH) ₂ OMe	-	
340	-Bu	-	
341	-CH ₂ OH	-	
342	-(CH ₂) ₂ OH	-	
343	-CH ₂ OMe	-	
344	-Bu	-	

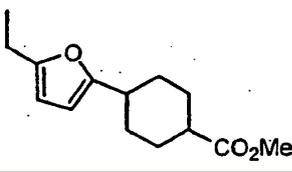
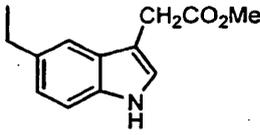
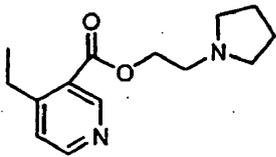
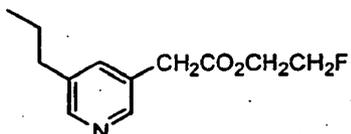
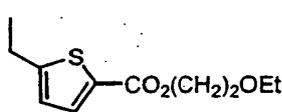
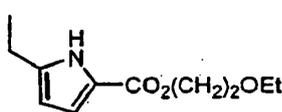
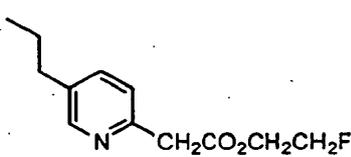
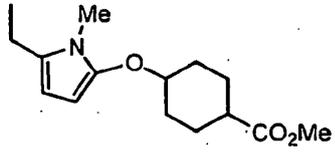
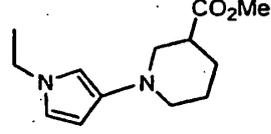
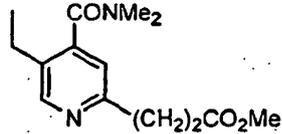
345	-CH ₂ OH	-	
346	-(CH ₂) ₂ OH	-	
347	-(CH ₂) ₂ OMe	-	
348	-Bu	-	
349	-CH ₂ OH	-	
350	-(CH ₂) ₂ OH	-	
351	-(CH ₂) ₂ OMe	-	
352	-Bu	-	
353	-CH ₂ OH	-	
354	-(CH ₂) ₂ OH	-	

355	-CH ₂ OMe	-	
356	-Bu	-	
357	-CH ₂ OH	-	
358	-(CH ₂) ₂ OH	-	
359	-(CH ₂)OMe	NH	
360	-Bu	NH	
361	-(CH ₂) ₃ OH	NMe	
362	-(CH) ₂ OH	NH	
363	-(CH ₂) ₃ OEt	NH	

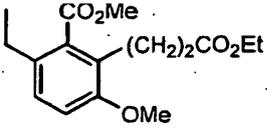
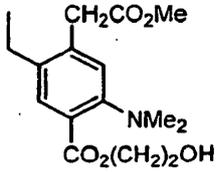
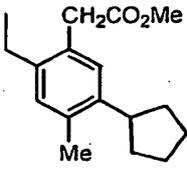
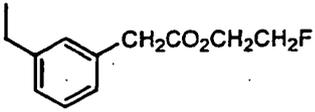
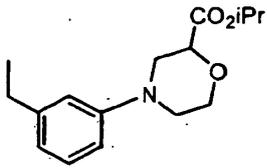
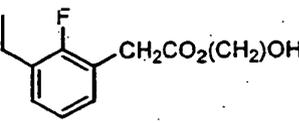
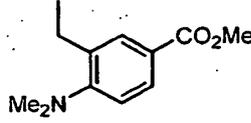
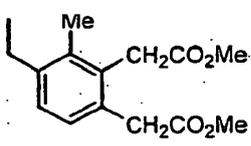
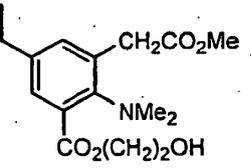
			
364	-(CH ₂)OMe	NMe	
365	-Bu	NH	
366	-(CH ₂) ₃ OH	NH	
367	-CH ₂ OH	NH	
368	(CH ₂) ₃ OEt	NMe	
369	-CH ₂ OMe	NH	
370	-Bu	NH	
371	-(CH ₂) ₃ OH	NMe	
372	-CH ₂ OH	NH	

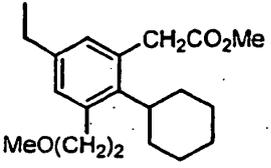
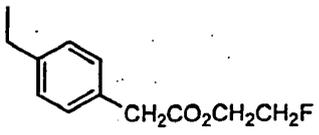
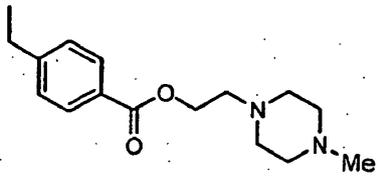
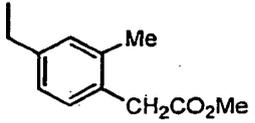
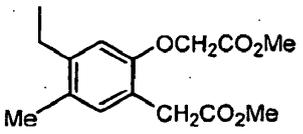
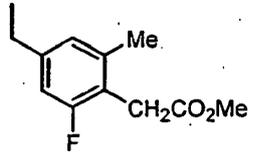
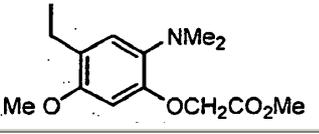
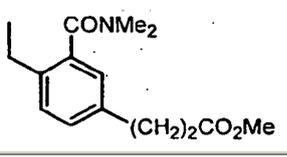
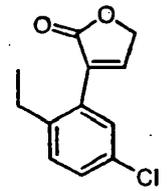
373	-(CH ₂) ₃ OEt	NH	
374	-CH ₂ OMe	NH	
375	-Bu	NMe	
376	-(CH ₂) ₃ OH	NH	
377	-CH ₂ OH	NH	
378	-(CH ₂) ₃ OEt	NMe	
379	-CH ₂ OMe	NH	
380	-Bu	NH	
381	-(CH ₂) ₃ OH	NH	

382	-(CH ₂) ₂ OH	NMe	
383	-(CH ₂) ₃ OEt	NH	
384	-CH ₂ OMe	NH	
385	-Bu	NMe	
386	-(CH ₂) ₃ OH	NH	
387	-CH ₂ OH	NH	
388	-(CH ₂) ₃ OEt	NH	
389	-CH ₂ OMe	NMe	
390	-Bu	NH	

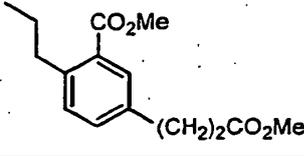
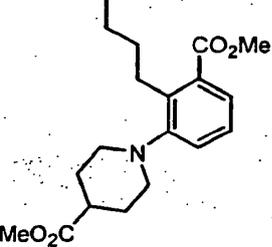
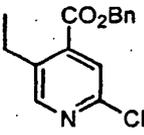
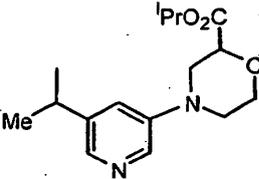
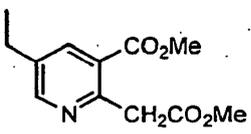
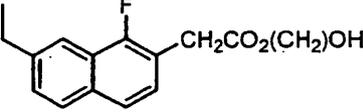
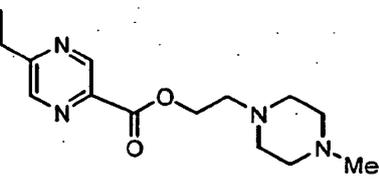
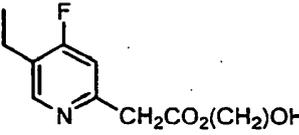
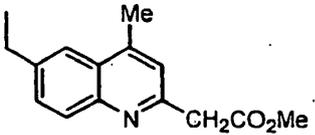
			
391	-(CH ₂) ₂ OH	NH	
392	-(CH ₂) ₂ OMe	NMe	
393	-Bu	NH	
394	-(CH ₂) ₂ OH	NH	
395	-(CH ₂) ₂ OMe	NH	
396	-Bu	NMe	
397	-(CH ₂) ₂ OH	NH	
398	-(CH ₂) ₂ OMe	NH	
399	-Bu	NMe	

400	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
401	$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NH	
402	-Bu	NH	
403	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NMe	
404	-Bu	S	
405	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	
406	$-\text{CH}_2\text{OH}$	S	
407	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
408	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
409	-Bu	S	

			
410	-(CH ₂) ₃ OH	S	
411	-CH ₂ OH	S	
412	-(CH ₂) ₃ OEt	S	
413	-CH ₂ OMe	S	
414	-Bu	S	
415	-(CH ₂) ₃ OH	S	
416	-CH ₂ OH	S	
417	-(CH ₂) ₃ OH	S	
418	-(CH) ₂ OH	S	

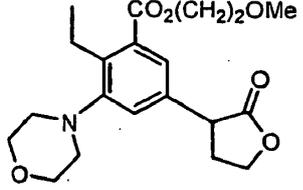
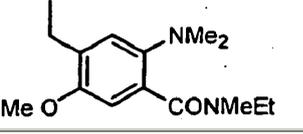
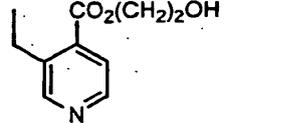
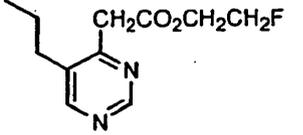
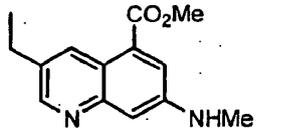
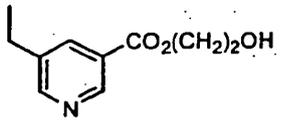
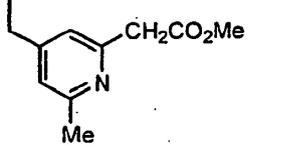
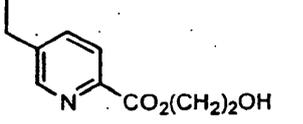
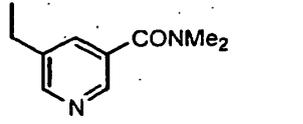
			
419	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
420	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
421	$-\text{Bu}$	S	
422	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	
423	$-\text{CH}_2\text{OH}$	S	
424	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
425	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
426	$-\text{Bu}$	S	
427	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	

428	-CH ₂ OH	S	
429	-(CH ₂) ₃ OEt	S	
430	-CH ₂ OMe	S	
431	-Bu	S	
432	-(CH ₂) ₃ OH	S	
433	-CH ₂ OH	S	
434	-(CH ₂) ₃ OEt	S	
435	-CH ₂ OMe	S	
436	-Bu	S	

			
437	-(CH ₂) ₂ OH	S	
438	-(CH ₂) ₂ OMe	S	
439	-Bu	S	
440	-(CH ₂) ₂ OH	S	
441	-(CH ₂) ₂ OMe	S	
442	-Bu	S	
443	-(CH ₂) ₂ OH	S	
444	-(CH ₂) ₂ OMe	S	
445	-Bu	S	

455	-CH ₂ OMe	O	
456	-CH ₂ OH	O	
457	-(CH ₂) ₃ OEt	O	
458	-(CH ₂) ₃ OH	O	
459	-CH ₂ OMe	O	
460	-CH ₂ OH	O	
461	-(CH ₂) ₃ OEt	O	
462	-(CH ₂) ₃ OH	O	
463	-CH ₂ OMe	O	

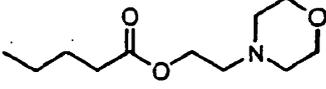
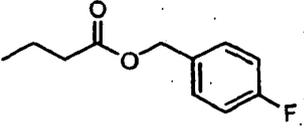
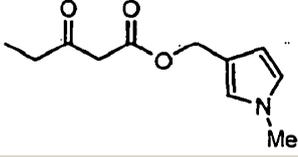
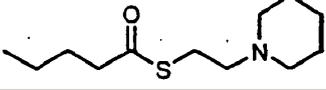
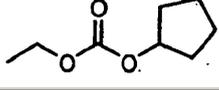
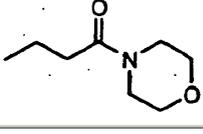
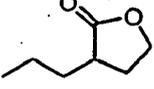
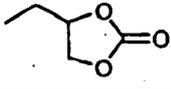
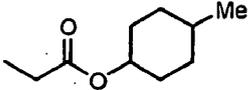
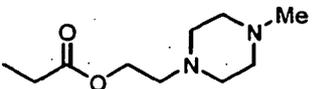
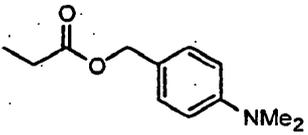
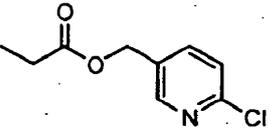
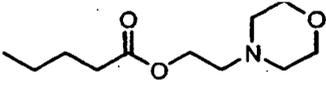
464	-CH ₂ OH	O	
465	-(CH ₂) ₃ OEt	O	
466	-(CH ₂) ₃ OH	O	
467	-CH ₂ OMe	O	
468	-CH ₂ OH	O	
469	-(CH ₂) ₃ OEt	O	
470	-(CH ₂) ₃ OH	O	
471	-CH ₂ OMe	O	
472	-CH ₂ OH	O	

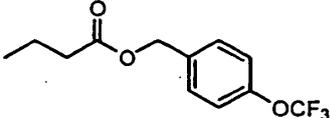
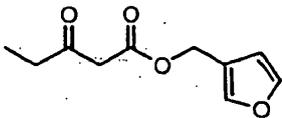
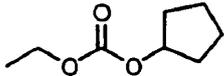
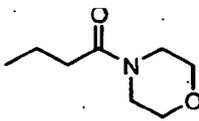
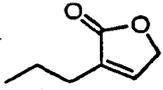
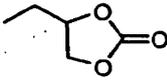
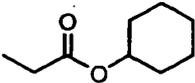
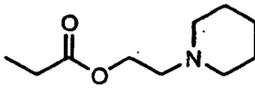
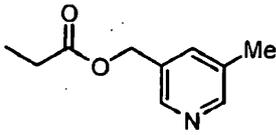
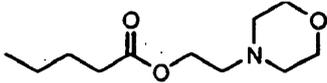
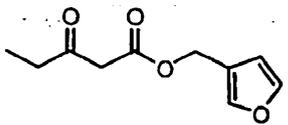
			
473	-(CH ₂) ₃ OEt	O	
474	-(CH ₂) ₂ OH	O	
475	-(CH ₂) ₂ OMe	O	
476	-(CH ₂) ₂ OH	O	
477	-(CH ₂) ₂ OMe	O	
478	-(CH ₂) ₂ OH	O	
479	-(CH ₂) ₂ OMe	O	
480	-(CH ₂) ₂ OH	O	
481	-(CH ₂) ₂ OMe	O	

482	-(CH ₂) ₂ OH	O	
483	-(CH ₂) ₂ OMe	O	

Tabla 27 Ejemplos de referencia

Núm.	-Y ¹ -Q ¹	X	Núm.	-Y ¹ -Q ¹	X
484	-CO ₂ Me	-	485	-CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	-
486	-CO ₂ CH ₂ CF ₃	-	487	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	-
488	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OH	-	489	-CO ₂ (CH ₂)NMe ₂	-
490	-CO ₂ Bn	-	491		-
492		-	493	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ Cl	-
494	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	-	495	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₄ OH	-
496		-	497		-
498		-	499	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-
500	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ Cl	-	501	-(CH ₂) ₄ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	-

502	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	503		-
504		-	505		-
506	$-\text{COS}^i\text{Pr}$	-	507	$-\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-
508	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	509		-
510	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	-	511	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-
512	$-\text{CH}_2\text{OCOEt}$	-	513	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	-
514		-	515	$-\text{CONMe}_2$	-
516	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$	-	517		-
518	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	-	519	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	-
520		-	521		-
522		NH	523	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NMe
524	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	NEt	525	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{OH})$	NH
526		NMe	527		NEt
528		NH	529	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NMe
530	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	NEt	531	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	NH
532	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NMe	533		NEt

534		NH	535		NMe
536	-CH ₂ COSBu	NEt	537	-CH ₂ COS(CH ₂) ₂ OH	NH
538	-CH ₂ COS(CH ₂) ₂ OMe	NMe	539	-(CH ₂) ₂ COS(CH ₂) ₂ NMeEt	NEt
540	-CH ₂ OCO ₂ Et	NH	541	-(CH ₂) ₃ OCO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	NMe
542	-CH ₂ OCOEt	NEt	543	-(CH ₂) ₂ OCOBn	NH
544		NMe	545	-CH ₂ CONMe ₂	NEt
546	-CH ₂ CONH(CH ₂)NMe ₂	NH	547		NMe
548	-(CH ₂) ₃ CONH(CH ₂)OMe	NEt	549	-CH ₂ OCONMe ₂	NH
550		NMe	551		NEt
552		S	553	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CF ₃	S
554	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₄ OH	S	555		S
556		S	557	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	S
558	-(CH ₂) ₄ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt		S 559		S
560		S	561	-CH ₂ COSBu	S
562	-CH ₂ COS(CH ₂) ₂ OMe	S	563	-(CH ₂) ₂ COS(CH ₂) ₂ NMeEt	S
564	-(CH ₂) ₃ OCO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	S	565	-CH ₂ OCOEt	S
566		S	567	-CH ₂ CONMe ₂	S

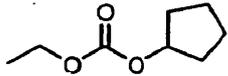
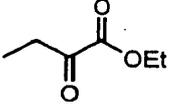
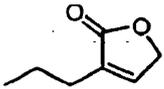
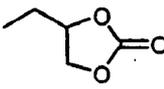
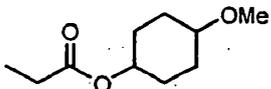
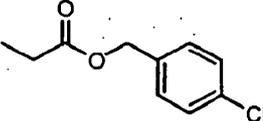
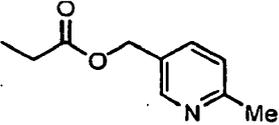
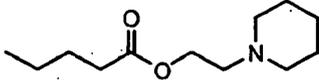
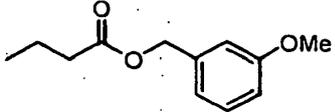
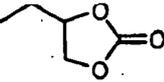
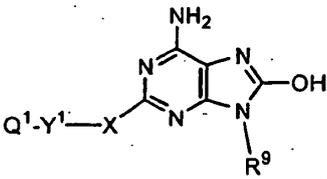
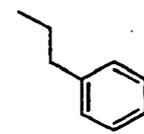
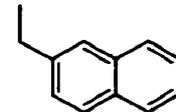
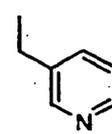
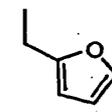
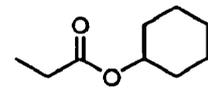
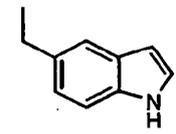
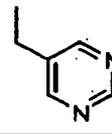
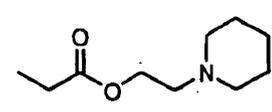
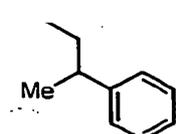
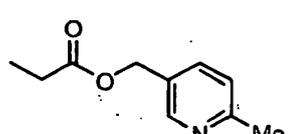
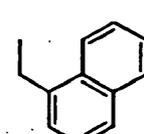
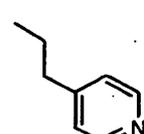
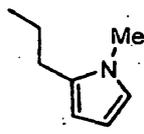
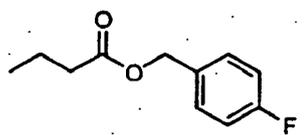
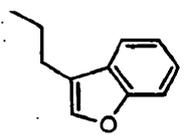
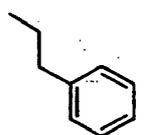
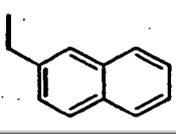
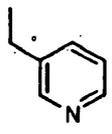
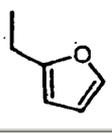
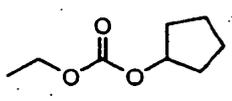
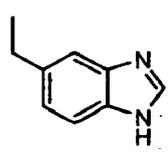
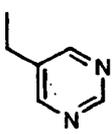
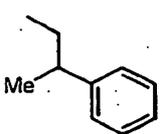
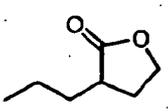
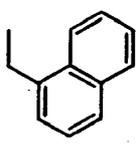
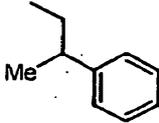
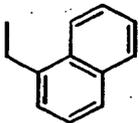
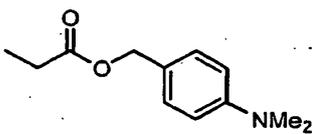
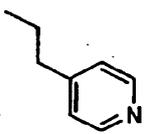
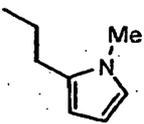
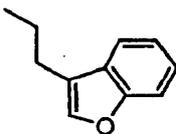
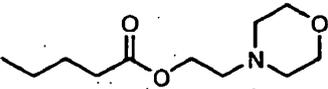
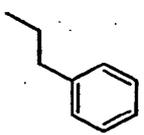
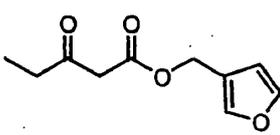
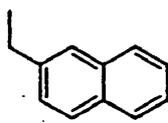
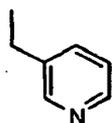
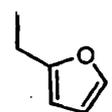
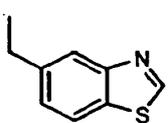
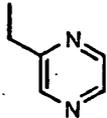
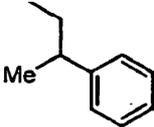
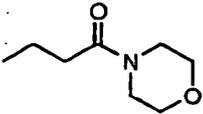
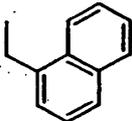
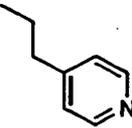
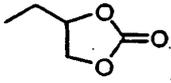
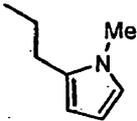
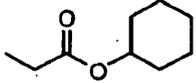
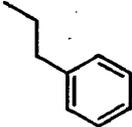
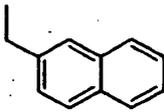
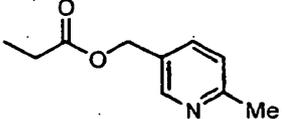
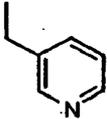
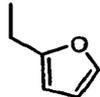
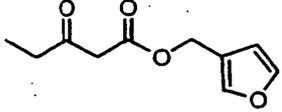
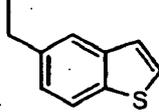
					
568		S	569	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	S
570		S	571		S
572		O	573	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	O
574	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	O	575		O
576		O	577	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	O
578	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	O	579		O
580		O	581	$-\text{CH}_2\text{COSBu}$	O
582	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	O	583	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	O
584	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	O	585	$-\text{CH}_2\text{OCOEt}$	O
586	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	O	587	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	O
588	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$	O	589	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	O
590	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	O	591		O

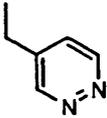
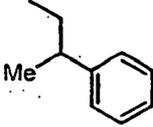
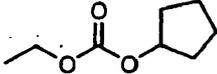
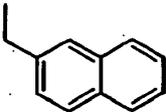
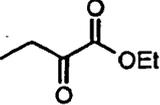
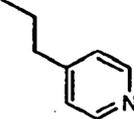
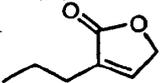
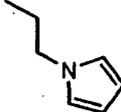
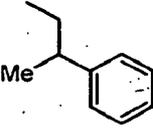
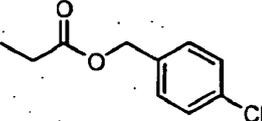
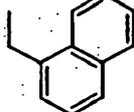
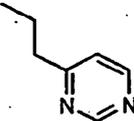
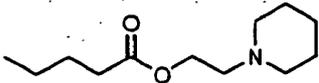
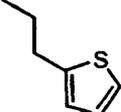
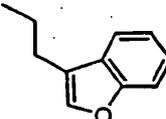
Tabla 28

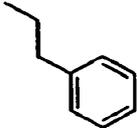
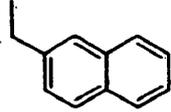
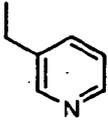
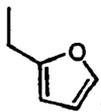
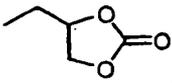
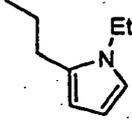
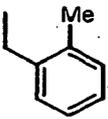
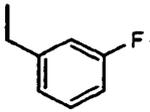
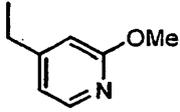
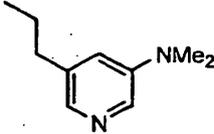
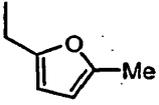
			
Núm.	-Y ¹ -Q ¹	X	-R ⁹
Referencia 592	-CO ₂ Me	-	
Referencia 593	-CO ₂ CH ₂ CF ₃	-	
Referencia 594	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OH	-	
Referencia 595	-CO ₂ Bn	-	
Referencia 596		-	
Referencia 597	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	-	
Referencia 598		-	
Referencia 599		-	
Referencia 600	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ Cl	-	

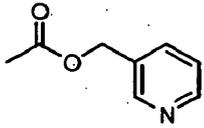
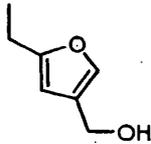
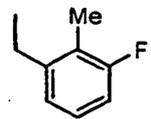
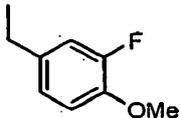
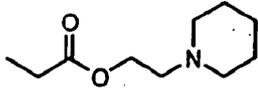
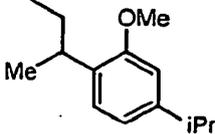
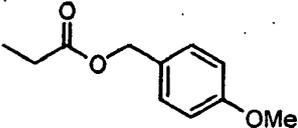
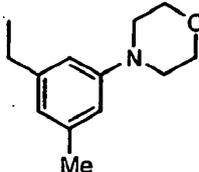
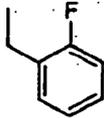
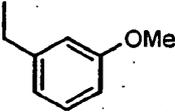
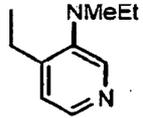
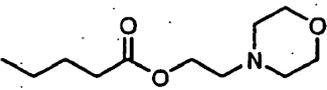
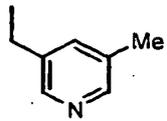
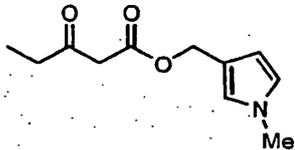
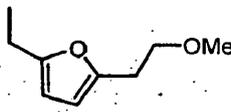
601	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
Referencia 602		-	
Referencia 603	$-\text{COS}^i\text{Pr}$	-	
Referencia 604	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
Referencia 605	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	-	
Referencia 606	$-\text{CH}_2\text{OCOEt}$	-	
Referencia 607		-	
Referencia 608	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$	-	
Referencia 609	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	-	
Referencia 610		-	
Referencia	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NMe	

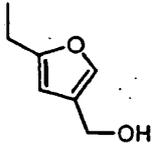
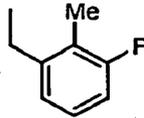
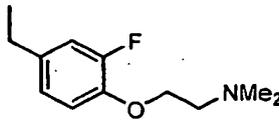
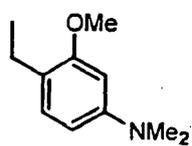
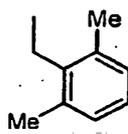
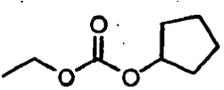
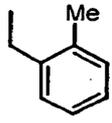
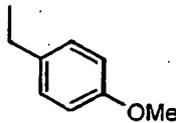
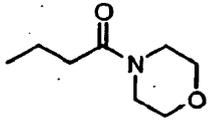
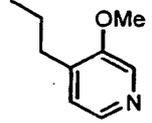
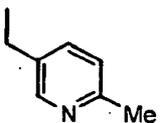
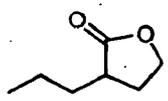
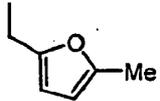
611			
Referencia 612	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	NH	
Referencia 613		NEt	
614	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NMe	
Referencia 615	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	NH	
Referencia 616		NEt	
Referencia 617		NMe	
Referencia 618	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
Referencia 619	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	NEt	
Referencia 620	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NMe	
Referencia 621	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	NH	

			
Referencia 622	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	NEt	
Referencia 623		NMe	
Referencia 624	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	NH	
625		NEt	
Referencia 626		S	
Referencia 627	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	S	
Referencia 628		S	
Referencia 629	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
Referencia 630		S	
Referencia 631	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	

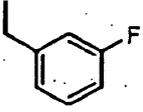
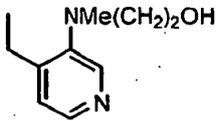
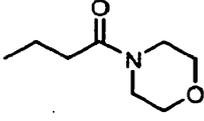
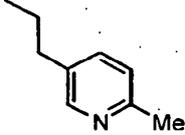
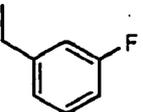
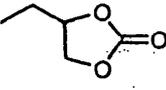
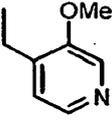
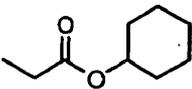
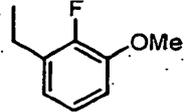
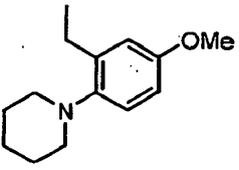
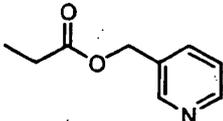
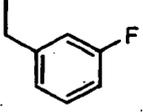
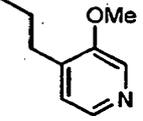
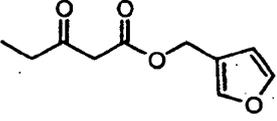
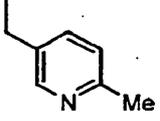
			
Referencia 632	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
Referencia 633		S	
Referencia 634		S	
Referencia 635		S	
Referencia 636	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	O	
Referencia 637		O	
Referencia 638	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	O	
Referencia 639		O	
Referencia 640	$-\text{CH}_2\text{COSBu}$	O	
Referencia 641	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	O	

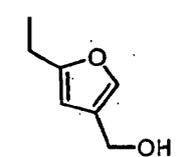
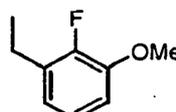
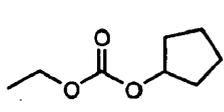
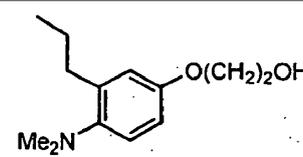
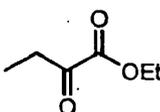
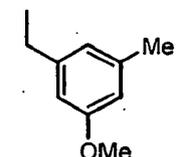
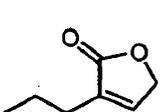
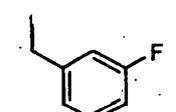
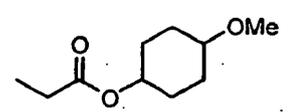
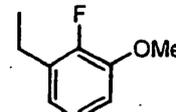
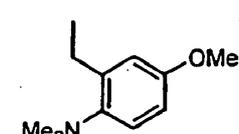
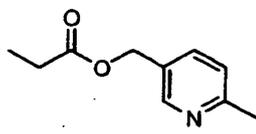
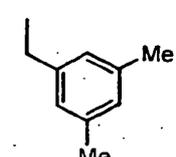
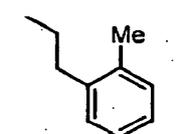
			
Referencia 642	$-\text{CH}_2\text{OCOEt}$	O	
Referencia 643	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	O	
Referencia 644	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	O	
645		O	
646	$-\text{CO}_2\text{Me}$	-	
647	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	-	
648	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
649	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
650	$-\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
651		-	

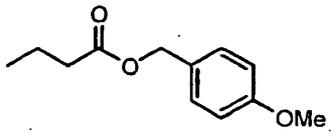
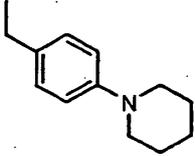
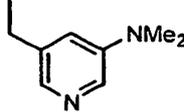
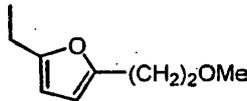
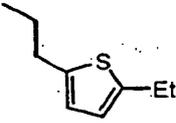
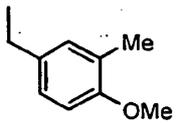
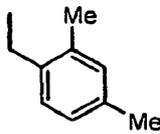
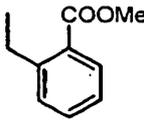
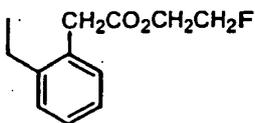
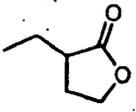
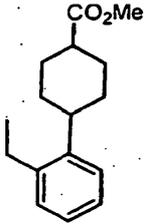
			
652	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	-	
653	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{30}\text{Et}$	-	
654		-	
655		-	
656	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
657	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	-	
658	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
659		-	
660		-	

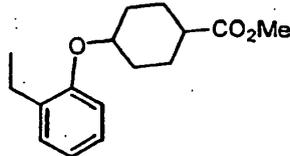
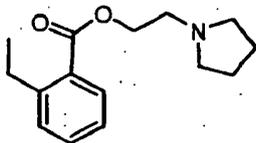
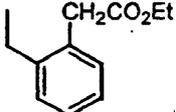
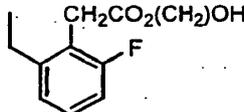
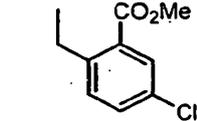
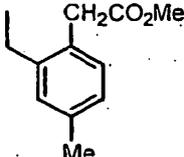
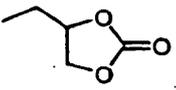
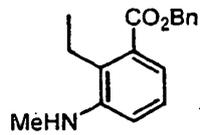
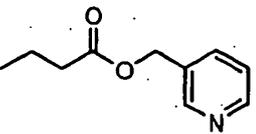
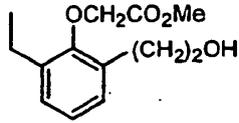
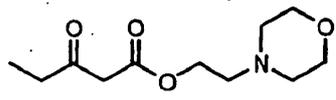
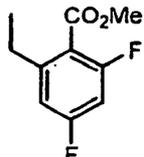
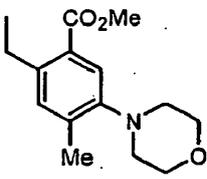
661	-COS- ⁱ Pr	-	
662	-CH ₂ COS(CH ₂) ₂ OMe	-	
663	-(CH ₂) ₂ COS(CH ₂) ₂ NMeEt	-	
664	-(CH ₂) ₃ OCO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	-	
665	-(CH ₂) ₂ OCOBn	-	
666		-	
667	-CH ₂ CONH(CH ₂)NMe ₂	-	
668		-	
669	-CH ₂ OCONMe ₂	-	
670		-	
671	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CF ₃	NMe	

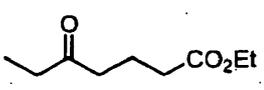
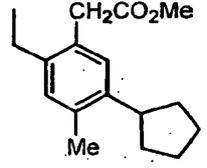
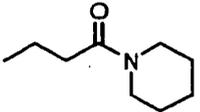
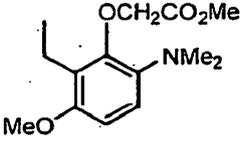
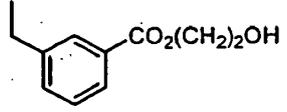
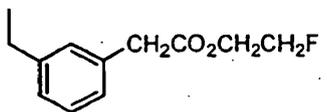
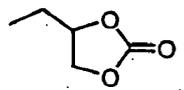
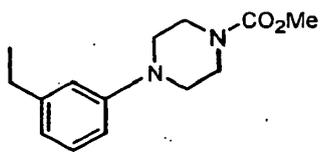
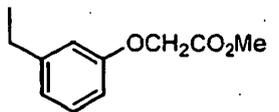
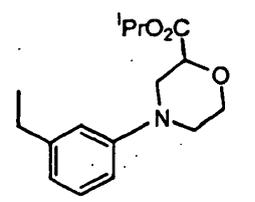
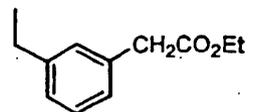
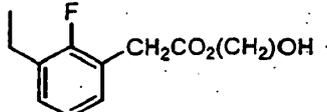
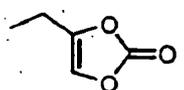
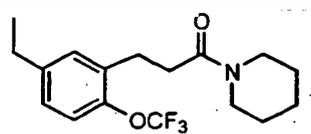
672	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	NH	
673		NEt	
674	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NMe	
675	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	NH	
676		NEt	
677		NMe	
678	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
619	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	NEt	
680	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NMe	

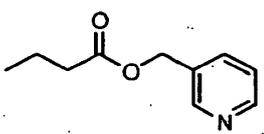
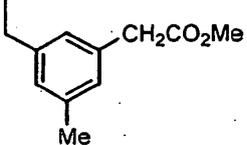
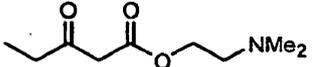
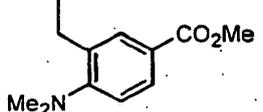
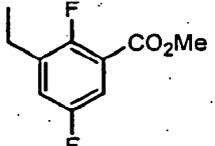
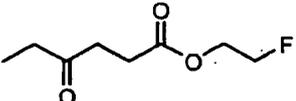
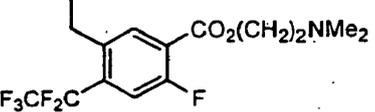
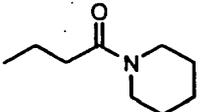
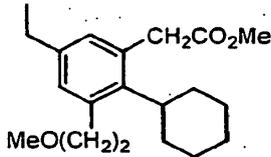
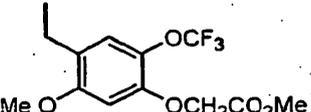
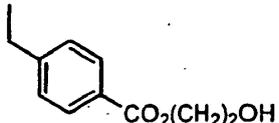
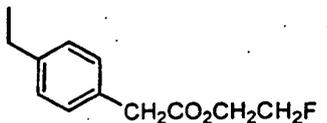
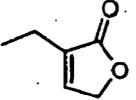
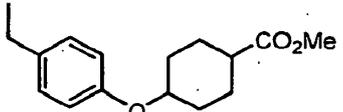
681	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	NH	
682	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	NEt	
683		NMe	
684	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	NH	
685		NEt	
686		S	
687	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	S	
688		S	
689	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
690		S	

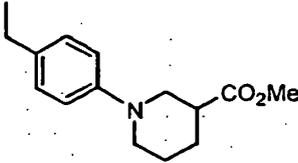
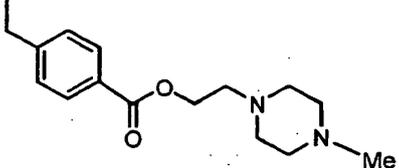
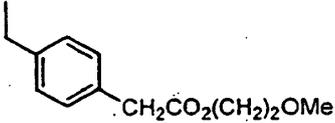
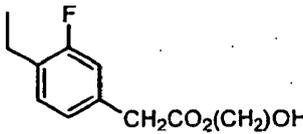
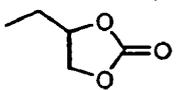
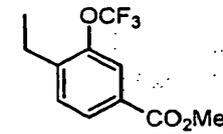
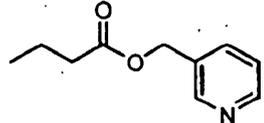
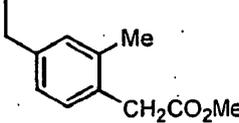
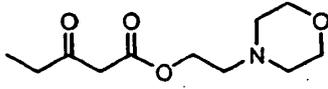
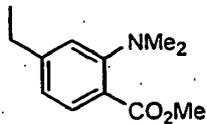
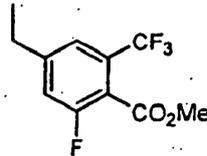
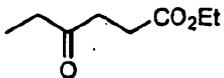
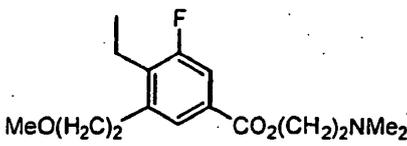
691	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
692	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
693		S	
694		S	
695		S	
696		O	
697	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	O	
698		O	
699	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$	O	
700		O	

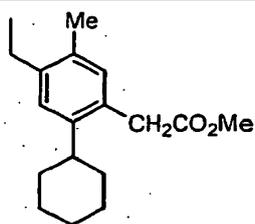
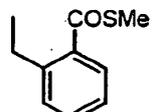
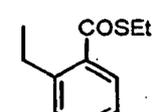
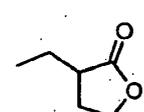
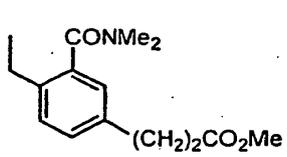
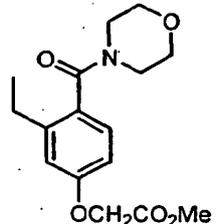
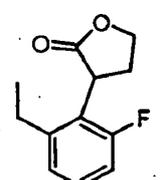
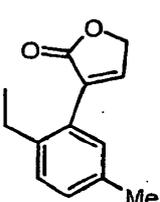
			
701	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	O	
702	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	O	
703	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOMe}$	O	
704	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$	O	
705	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	O	
706	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
707	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	
708		-	
709	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	-	

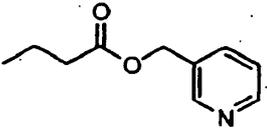
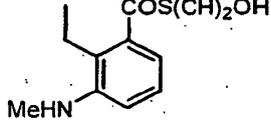
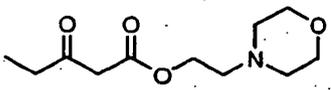
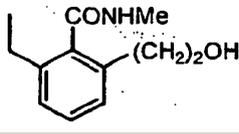
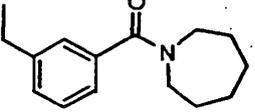
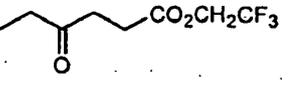
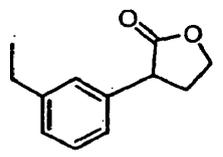
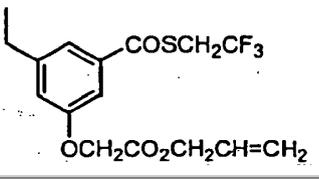
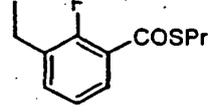
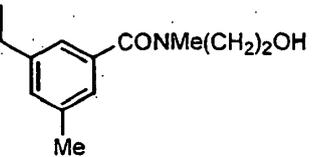
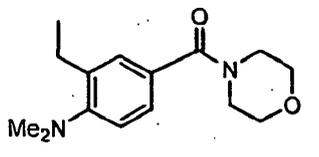
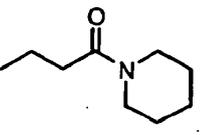
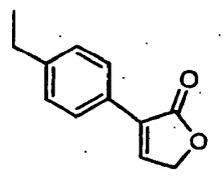
			
710	-CH ₂ OAc	-	
711	-CH ₂ OCO ₂ Me	-	
712	-CH ₂ CO ₂ Me	-	
713	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂	-	
714	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-	
715		-	
716		-	
717		-	
718	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	-	

719		-	
720		-	
721	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
722	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	
723		-	
724	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	-	
725	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
726	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	-	
727	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
728		-	

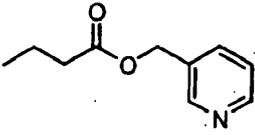
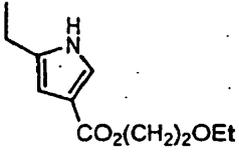
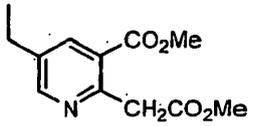
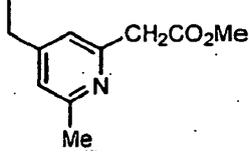
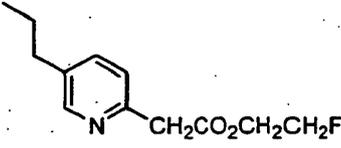
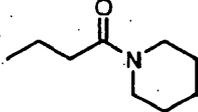
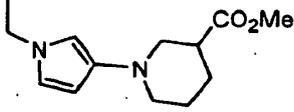
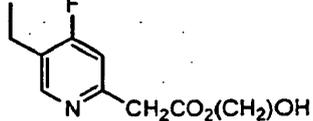
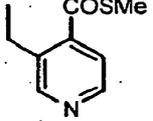
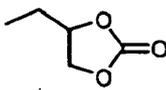
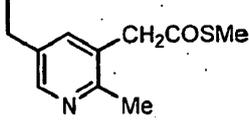
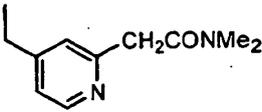
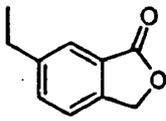
729		-	
730		-	
731	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	-	
732		-	
733		-	
734	-COS(CH ₂) ₂ OMe	-	
735	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OH	-	
736	-CHMeCO ₂ CH ₂ CF ₃	-	
737		-	
738	-CH ₂ COSMe	-	

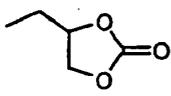
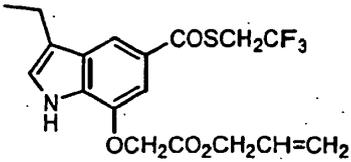
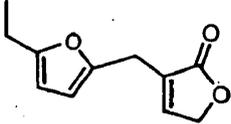
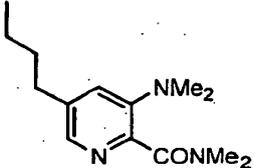
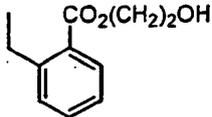
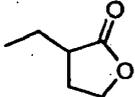
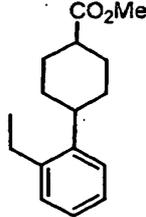
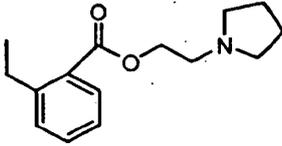
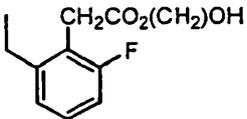
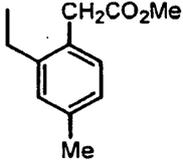
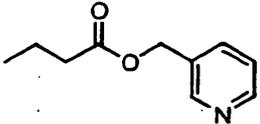
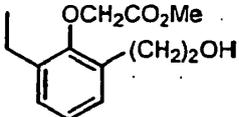
			
739	-CH ₂ OAc	-	
740	-CH ₂ OCO ₂ Et	-	
741	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-	
742		-	
743		-	
744		-	
745	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	-	
746		-	
747	-(CH ₂) ₂ OCO ₂ CH ₂ CF ₃	-	

			
748	$-\text{CH}_2\text{CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
749	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
750	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	
751		-	
752	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	-	
753	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	-	
754	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	-	
755		-	

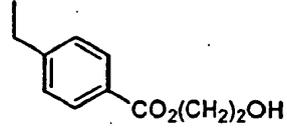
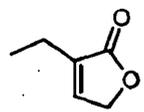
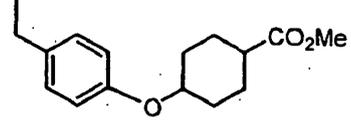
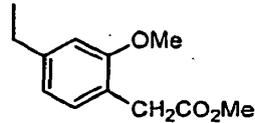
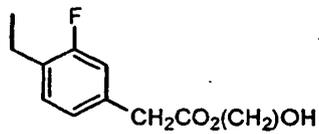
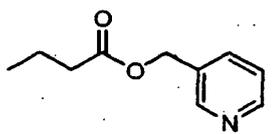
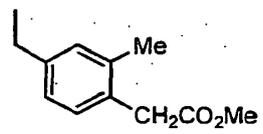
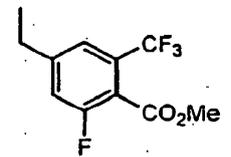
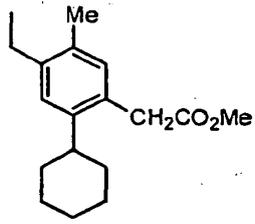
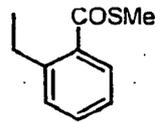
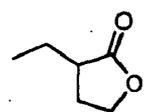
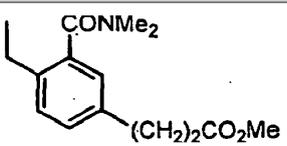
			
756		-	
757	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	-	
758		-	
759	-(CH ₂) ₂ OCO ₂ CH ₂ CF ₃	-	
760	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ OMe.	-	
761	-CH ₂ OCONMe ₂	-	
762	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-	
763		-	
764	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂	-	

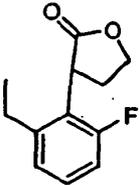
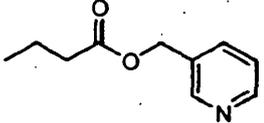
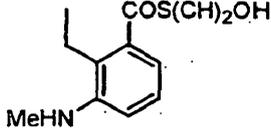
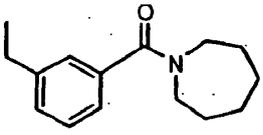
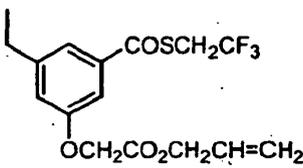
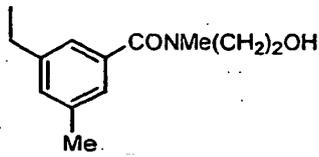
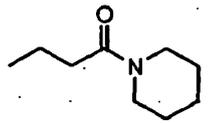
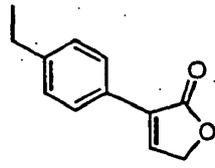
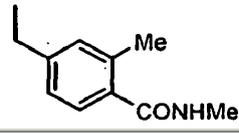
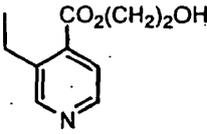
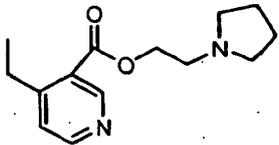
765	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
766		-	
767	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	-	
768	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	-	
769	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	-	
770	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
771		-	
772	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	-	

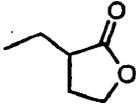
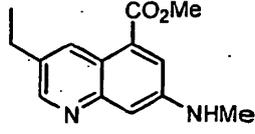
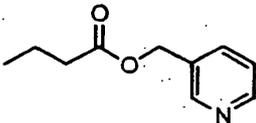
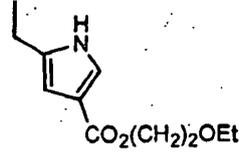
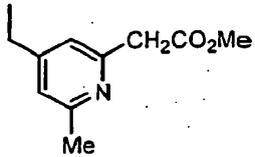
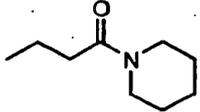
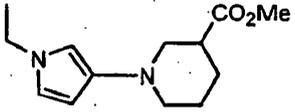
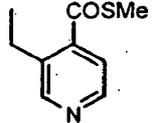
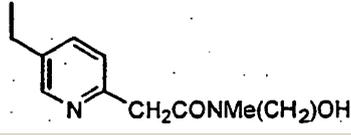
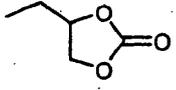
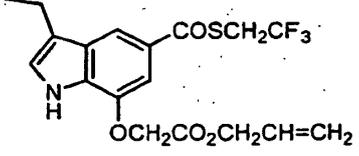
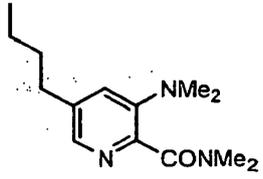
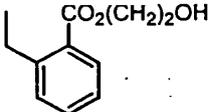
773		-	
774	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	-	
775	-(CH ₂) ₂ OCO ₂ CH ₂ CF ₃	-	
776	-CH ₂ OCONMe ₂	-	
777		-	
778	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-	
779	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	-	
780		-	
781	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ OH	-	
782	-CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe.	-	

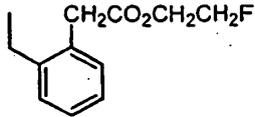
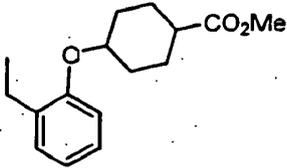
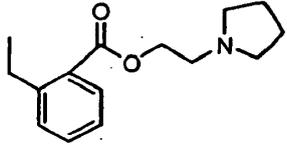
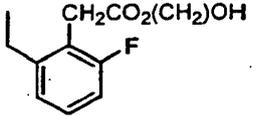
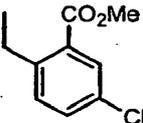
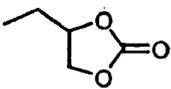
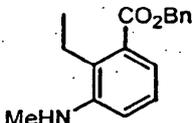
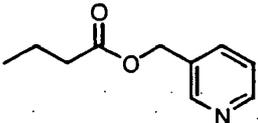
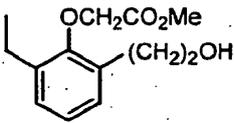
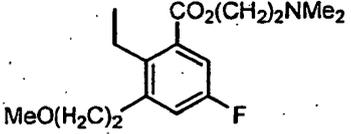
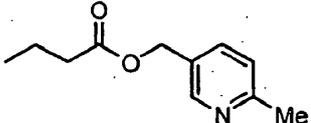
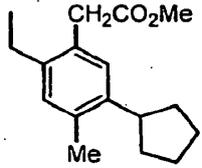
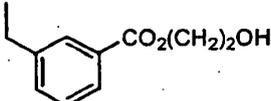
783		-	
784	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ OEt	-	
785	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	-	
786	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe.	NH	
787		NEt	
788	-(CH ₂) ₂ OAc.	NMe	
789	-CH ₂ CO ₂ Me.	NH	
790	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	NEt	
791		NMe	

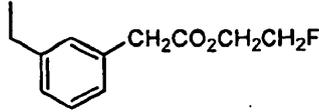
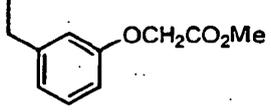
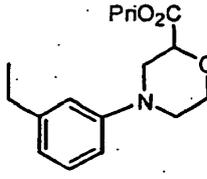
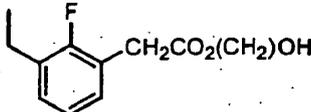
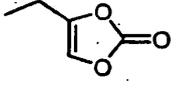
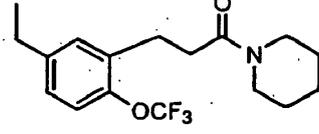
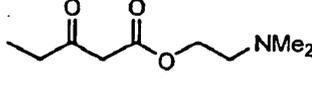
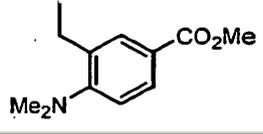
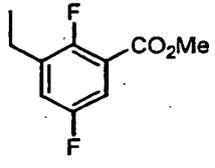
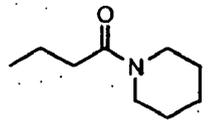
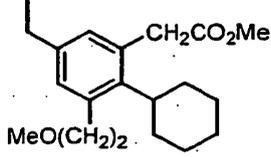
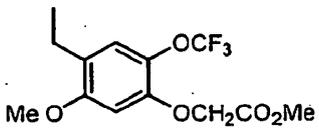
792	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$.	NH	
793		NEt	
794	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NH	
795		NEt	
796	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NMe	
797	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NH	
798		NEt	
799,	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NMe	
800		NMe	
801	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	

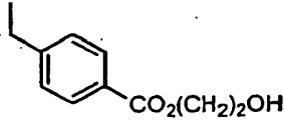
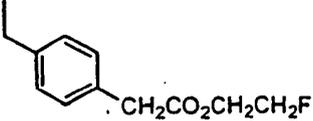
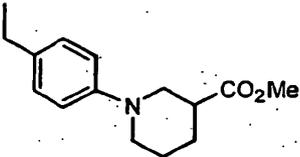
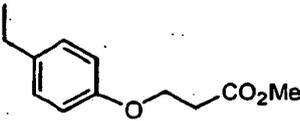
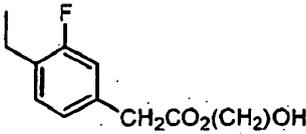
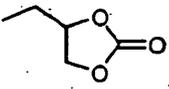
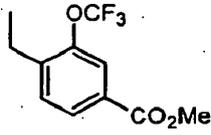
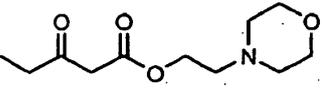
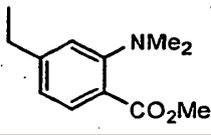
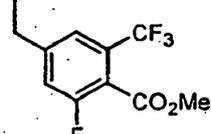
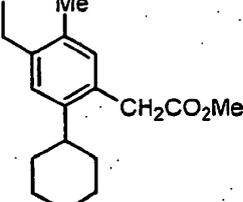
			
802		NEt	
803	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOPr}$	NMe	
804	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NH	
805		NEt	
806	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NMe	
807	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CF}_3$	NMe	
808	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	NH	
809		NEt	
810	$-(\text{CH}_2)_4\text{OAc}$	NMe	

			
811		NH	
812	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NEt	
813	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NMe	
814	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCONMe}_2$	NH	
815		NEt	
816	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NMe	
817	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	NH	
818	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NEt	
819		NMe	

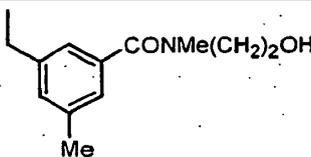
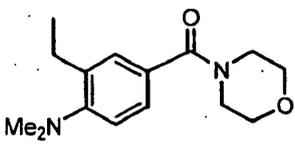
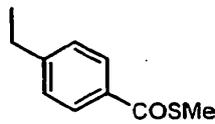
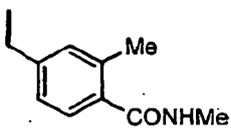
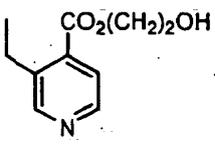
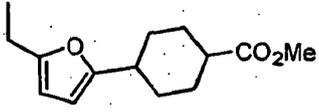
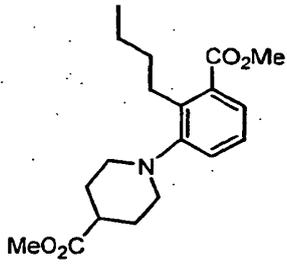
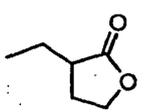
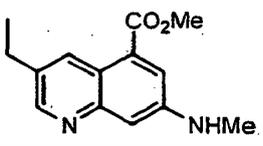
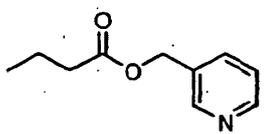
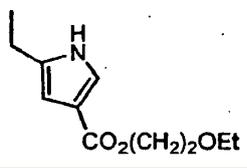
			
820		NH	
821	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NEt	
822		NMe	
823	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$	NH	
824	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NEt	
825		NH	
826	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NEt	
827	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{iPr}$	S	
828	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	S	

			
829	-CH ₂ COSMe	S	
830	-(CH ₂) ₂ OCOEt	S	
831	-CH ₂ CO ₂ Me	S	
832	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂	S	
833		S	
834		S	
835	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me	S	
836		S	
837	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	S	

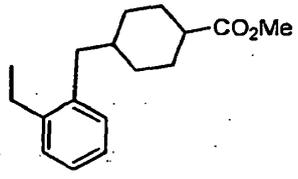
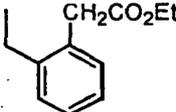
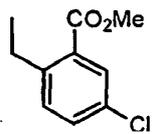
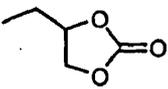
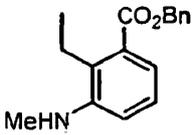
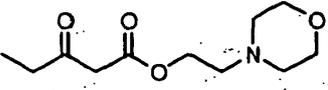
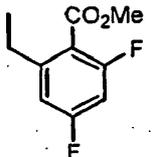
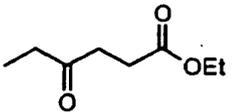
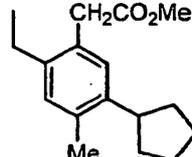
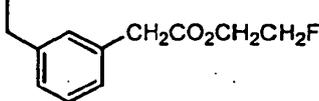
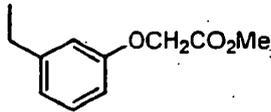
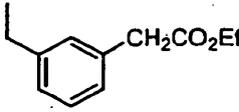
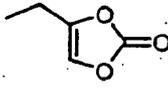
838	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	S	
839	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	S	
840	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	S	
841	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	S	
842		S	
843		S	
844	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	S	
845		S	
846	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	S	
847	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$	S	

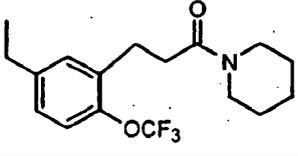
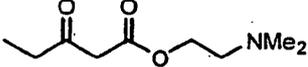
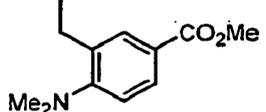
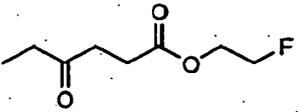
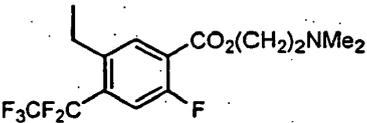
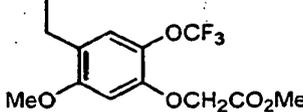
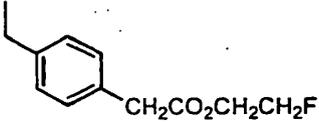
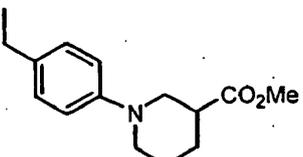
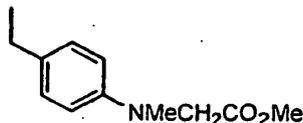
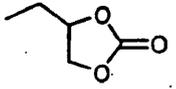
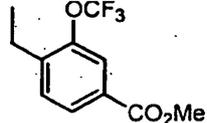
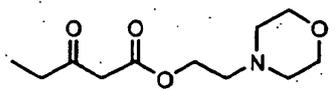
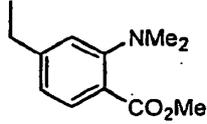
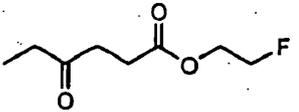
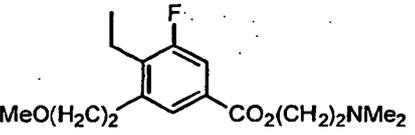
			
848	-CHMeCO ₂ CH ₂ CF ₃	S	
849	-CH ₂ COSMe	S	
850	-(CH ₂) ₃ OAc	S	
851	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	S	
852		S	
853		S	
854	-CH ₂ CHMeCO ₂ Me.	S	
855	-(CH ₂) ₄ OCO ₂ CH ₂ CF ₃	S	
856	-CH ₂ CONMe(CH ₂) ₂ OH.	S	

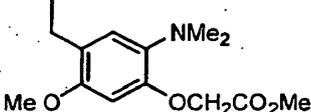
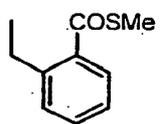
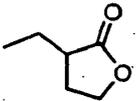
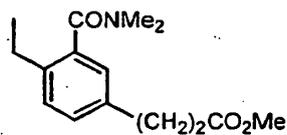
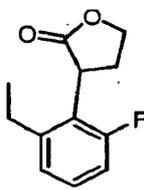
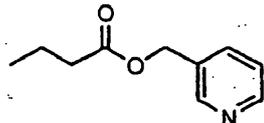
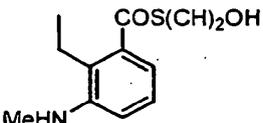
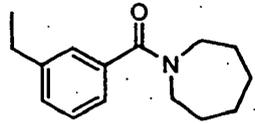
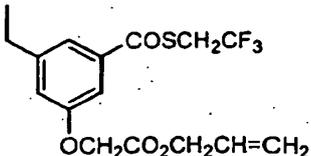
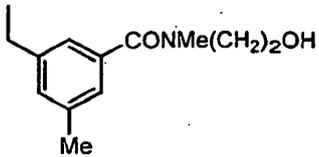
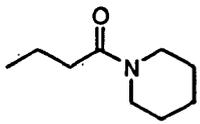
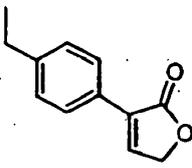
857	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
858	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$	S	
859	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	S	
860	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
861		S	
862		S	
863		S	
864	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	S	
865	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCONMe}_2$	S	

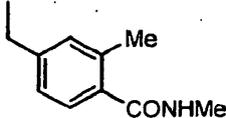
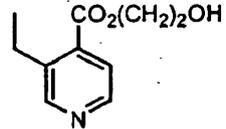
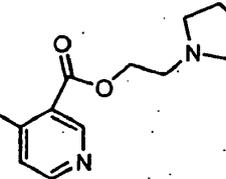
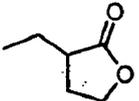
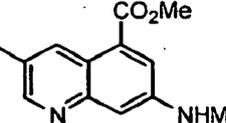
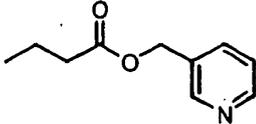
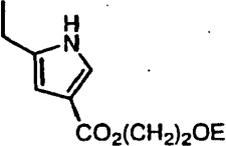
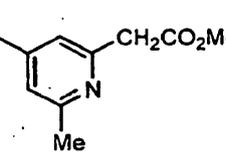
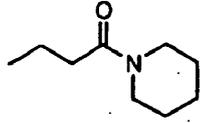
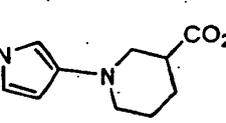
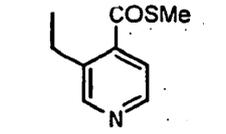
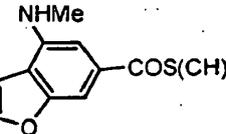
			
866	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	S	
867	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	S.	
868	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	S	
869	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	S	
870	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2\text{Et}$	S	
871	$-\text{CHMeCH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
872		S	
873		S	
874	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	S	

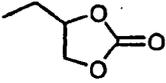
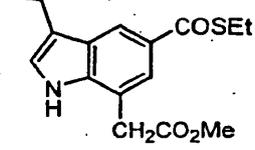
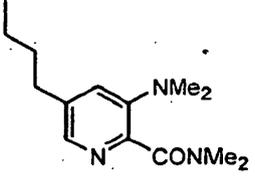
875	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCONMe}_2$	S	
876		S	
877	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
878		S	
879	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	S	
880		S	
881	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	S	
882	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	O	
883	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	O	

			
884	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{Me}$	O	
885	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	O	
886		O	
887		O	
888		O	
889	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	O	
890	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	O	
891	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCONMe}_2$	O	
892		O	

			
893		O	
894		O	
895	-CH2COS(CH2)2OMe	O	
896	-CHMeCO2CH2CF3	O	
897	-CH2COSMe	O	
898	-(CH2)5OCO2Et	O	
899		O	
900		O	
901		O	
902	-CH2CONMe(CH2)2OH	O	

			
903	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$	O	
904		O	
905	$-(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$	O	
906		O	
907	$=\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	O	
908	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	O	
909	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCONMe}_2$	O	
910		O	

911	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	O	
912	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	O	
913	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	O	
914		O	
915		O	
916,	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	O	
917		O	
918	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	O	
919	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	O	
920		O	

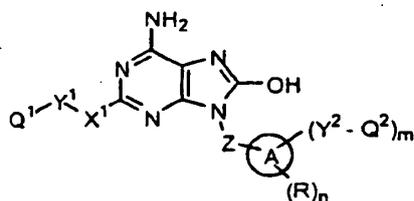
			
921	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	O	

Aplicabilidad Industrial

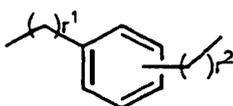
5 La presente invención proporciona un compuesto de adenina útil como medicamento para la administración tópica que está caracterizado porque muestra el efecto médico por medio de administración tópica y no muestra ninguna actividad farmacológica generalizada. Se hace posible la terapia y la prevención de enfermedades alérgicas tales como el asma y la dermatitis atópica, enfermedades virales tales como el herpes, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de adenina representado por la fórmula general (1):



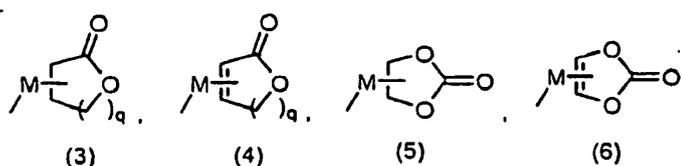
5 donde
 El anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático mono- o bicíclico de 6 a 10 miembros o un anillo heteroaromático mono- o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de 0 a 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno y 0 o 1 un átomos de azufre,
 10 n es un número entero seleccionado entre 0 a 2, m es un número entero seleccionado entre 1 o 2,
 R es un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, o un grupo amino sustituido o no sustituido, y cuando n es 2, los R pueden ser iguales o diferentes,
 15 X¹ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR¹ (donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo,
 Y¹ es un enlace sencillo, alquilenos que puede estar sustituido con un grupo oxo, o un grupo divalente de la fórmula de más abajo:



20 (donde r¹ y r² son independientemente un número entero seleccionado entre 1 a 3),
 Y² es alquilenos sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo o un grupo oxo, oxialquilenos, cicloalquilenos, oxocicloalquilenos, un grupo divalente de un heteroanillo monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en 1 o 2 átomos de nitrógeno donde dicho átomo de nitrógeno puede estar sustituido, átomos de oxígeno y átomos de azufre donde dicho o dichos átomos de azufre se pueden oxidar con 1 o 2 átomos de oxígeno, o un grupo divalente de la fórmula de más abajo:



25 (donde A' es cicloalquilenos, s¹ es un número entero seleccionado entre 1 a 3),
 Z es alquilenos,
 Q¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, o un grupo seleccionado del grupo que consiste en los Sustituyentes ilustrados más abajo,
 30 Q² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los Sustituyentes ilustrados más abajo,
 R¹⁰ o R¹¹ en Q² se pueden tomar con R para formar un anillo bi- o tricíclico fusionado de 9 a 14 miembros junto con el Anillo A adyacente,
 Sustituyentes: -COOR¹⁰; -COSR¹⁰; -OCOOR¹⁰; -OCOR¹⁰; CONR¹¹R¹²; -OCONR¹¹R¹²
 35 (donde R¹⁰ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilenos sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilenos sustituido o no sustituido, o un grupo alquilenos sustituido o no sustituido, R¹¹ y R¹² son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilenos sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilenos sustituido o no sustituido, o un grupo alquilenos sustituido o no sustituido, o R¹¹ y R¹² se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene uno o varios átomos de nitrógeno;
 40 y cualquier grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas (3) - (6):



45 (donde M es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y q es un número entero seleccionado entre 1 a 3),
 y cuando m es 2, los (Y²-Q²) pueden ser iguales o diferentes,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula general (1), Q^2 es $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{COSR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OOCOR}^{10}$ o $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$.

3. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula general (1), el sustituyente o los sustituyentes, con los cuales están sustituidos el grupo alquilo, el grupo alqueno o el grupo alquinilo en R^{10} , R^{11} y R^{12} , son iguales o diferentes y al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula general (1), Z es metileno y el Anillo A es benceno.

5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 4, donde en la fórmula general (1), Y^1 es alquileo C1-C5, Q^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, Y^2 es alquileo C1-C3, Q^2 es $-\text{COOR}^{10}$, y m es 1.

6. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde en la fórmula general (1), X^1 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^1 (donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo).

7. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde en la fórmula general (1), la limitación es cualquiera de 1) o 2) de más abajo:

1) n es 0;

2) n es 1 o 2, y R es grupo alquilo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno.

8. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-isopropoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarbonilmetoxibencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-bromo-4-(metoxicarbonilmetoxi)bencil}adenina,

8-Hidroxi-2-(2-metoxicarboniletíl)-9-(4-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-etoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2,2-trifluoroetoxicarbonil)metilbencil}adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{3-(2-fluoroetoxicarbonil)metilbencil}adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-hidroxietoxicarbonil)metilbencil}adenina,

Hidrocloreto de 2-butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)metilbencil}adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(2-morfolinoetoxicarbonil)metilbencil}adenina,

2-Butoxi-9-(3-etoxicarbonilmetilbencil)-8-hidroxiadenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(3-metoxicarboniletíl)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metoxicarboniletíl)adenina,

2-Butoxi-9-(4-etoxicarboniletíl)-8-hidroxiadenina,

2-Butoxi-9-{4-(1-hidroxi-3-metoxicarbonilpropoxi)bencil}-8-hidroxiadenina,

8-Hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)-2-(2-metoxietoxi)adenina,

2-Butilamino-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Cloro-8-hidroxi-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

8-Hidroxi-2-(2-hidroxietiltio)-9-(3-metoxicarbonilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[4-(1-metoxicarboniletíl)bencil]adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-(2-metoxicarbonil-2-propil)bencil]adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(2-metoxicarbonilmetil)bencil]adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[4-(2-metoxicarbonil-2-metiletíl)bencil]adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[3-((2R,S)-metoxicarboniletíl)bencil]adenina,

9-{3,5-Bis(metoxicarbonilmetil)bencil}-2-butoxi-8-hidroxiadenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-[(6-etoxicarbonilmetoxi-2-naftil)metil]adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-{4-(S-metiltiocarbonil)metilbencil}adenina,

2-Butoxi-9-{4-(S-etiltiocarbonil)metilbencil}-8-hidroxiadenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-carbamoilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-metilcarbamoilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-dimetilcarbamoilmetilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(4-morfolinometilbencil)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-(5-metoxicarbonilmetilfurfuril)adenina,

2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-metoxicarbonilmetoxi-2-naftil)metil)adenina,
2-Butoxi-8-hidroxi-9-((6-metoxicarbonilmetil-3-piridil)metil)adenina, y
2-Butoxi-8-hidroxi-9-((5-metoxicarbonilmetil-3-piridil)metil)adenina.

- 5 9. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad alérgica, una enfermedad viral, o una enfermedad cancerosa.
- 10 10. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad alérgica es el asma o la dermatosis atópica.
11. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo para su uso como preparación tópica.
- 15 12. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 11, donde la preparación es una formulación para inhalación.
- 20 13. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo.
14. El uso de un compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inducir interferón o suprimir la producción de IL-4 e IL-5, donde el medicamento es para su administración tópica.
- 25 15. El uso del compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad alérgica, una enfermedad viral, o una enfermedad cancerosa.
- 30 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde la enfermedad alérgica es el asma o la dermatosis atópica.
17. El compuesto de adenina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso para inducir interferón o suprimir la producción de IL-4 e IL-5, donde el compuesto es para su administración tópica.

35

FIG 1

