

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 371**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/16** (2006.01)

**C07D 473/18** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09781603 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2326646**

54 Título: **Derivados de purina para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e infecciosas**

30 Prioridad:

**11.08.2008 US 87785**

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

**10.12.2013**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
One Franklin Plaza 200 North 16th Street  
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**CAMPOS, SEBASTIEN, ANDRE;  
COE, DIANE, MARY y  
TRIVEDI, NAIMISHA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 433 371 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

Derivados de purina para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e infecciosas

**Antecedentes de la invención**

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

10 Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmune para eliminar los agentes patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmunitario innato, que está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en las últimas etapas de la infección y también permite la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es altamente específica, debido al gran repertorio de linfocitos con receptores específicos de antígenos que han sido sometidos a reordenamiento de genes.

15 Se pensó originalmente que la respuesta inmune innata no era específica, pero ahora se sabe que es capaz de discriminar entre lo propio y una diversidad de patógenos. El sistema inmunitario innato reconoce microbios *a través de* un número limitado de Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP) codificados por la línea germinal que tienen un número de características importantes.

20 Los receptores de tipo Toll (TLR) son una familia de diez Receptores de Reconocimiento de Patrones que se describen en el hombre. Los TLR se expresan predominantemente por las células inmunes innatas en las que su papel es el de controlar el entorno para detectar signos de infección y, al activarse, movilizar los mecanismos de defensa destinados a la eliminación de los patógenos invasores. Las respuestas inmunes innatas iniciales desencadenadas por los TLR limitan la propagación de la infección, mientras que las citocinas y quimiocinas proinflamatorias que éstos inducen, conduce al reclutamiento y la activación de las células que presentan antígenos, linfocitos B y linfocitos T. Los TLR pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunes de adaptación para proporcionar una protección adecuada a través de la activación de células dendríticas y la liberación de citocinas (Akira S. y col, Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). El perfil de la respuesta observado a partir de diferentes agonistas de TLR depende del tipo de células activadas.

30 TLR7 es un miembro del subgrupo de los TLR (TLR 3, 7, 8, y 9), localizado en el compartimiento endosómico de las células que se han especializado para detectar ácidos nucleicos no autónomos. TLR7 desempeña un papel clave en la defensa antiviral a través del reconocimiento de ssRNA (ARN de cadena simple) (Diebold S.S. y col, Science, 2004: 303, 1529-1531; y Lund J. M. y col, PNAS, 2004: 101, 5598-5603). TLR7 tiene un perfil de expresión restringida en el hombre y se expresa predominantemente por linfocitos B y por células dendríticas plasmocitoides (pDC), y en menor medida por monocitos. Las DC plasmocitoides son una población única de células dendríticas derivadas de linfocitos (un 0,2-0,8 % de Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMC)), que son las células que producen interferón de tipo primario que segregan altos niveles de interferón-alfa (IFN $\alpha$ ) e interferón-beta (IFN $\beta$ ) en respuesta a las infecciones víricas (Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23, 275-306).

40 Las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmune sesgada por Th2 a alérgenos. Las respuestas de Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE, que, *a través de* sus efectos sobre los mastocitos, promueven una hipersensibilidad a los alérgenos, lo que da como resultado los síntomas que se observan, por ejemplo, en la rinitis alérgica. En individuos sanos, la respuesta inmune a los alérgenos es más equilibrada con un Th2/Th1 mixto y respuesta de los linfocitos T reguladores. Se ha demostrado que ligandos de TLR7 reducen la citocina Th2 y potencian la liberación de citocina Th1 *in vitro* y mejoran las respuestas inflamatorias de tipo Th2 en modelos pulmonares alérgicos *in vivo* (Fili L. y col, J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Moisan J. y col, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995; Tao y col, Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648). De este modo, los ligandos de TLR7 tienen la capacidad de reequilibrar la respuesta inmune observada en individuos alérgicos y da lugar a la modificación de la enfermedad.

50 Para la generación de una respuesta inmune innata eficaz en mamíferos son fundamentales los mecanismos que dan lugar a la inducción de interferones y otras citocinas que actúan sobre las células para inducir una serie de efectos. Estos efectos pueden incluir la activación de la expresión de genes antiinfecciosos, la activación de la presentación de antígenos en células para conducir a una fuerte inmunidad específica de antígenos y la promoción de fagocitosis en células fagocíticas.

55 El interferón fue descrito por primera vez como una sustancia que podría proteger a las células de la infección vírica (Isaacs y Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). En el hombre, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes en el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y una isoforma de interferón beta (IFN $\beta$ ). El IFN $\alpha$  recombinante fue el primer agente terapéutico biológico aprobado y se ha convertido en una terapia importante en las infecciones víricas y en el cáncer. Además de la actividad antivírica directa sobre las células, se sabe que los

interferones son moduladores potentes de la respuesta inmune, que actúan sobre las células del sistema inmune.

Como una terapia de primera línea para la enfermedad por el virus de la hepatitis C (VHC), combinaciones de interferón pueden ser muy eficaces en la reducción de la carga viral y, en algunos sujetos, en la eliminación de la replicación viral. Sin embargo, muchos pacientes no muestran una respuesta viral sostenida y en estos pacientes no se controla la carga viral. Adicionalmente, la terapia con interferón inyectado puede estar asociada a una serie de efectos adversos no deseados que se demuestra que influyen en el cumplimiento (Dudley T, y col, Gut., 2006: 55 (9), 1362-3).

La administración de un compuesto de molécula pequeña que podría estimular la respuesta inmune innata, que incluye la activación de los interferones de tipo I y otras citocinas, podría llegar a ser una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas, que incluyen las infecciones víricas. Este tipo de estrategia de inmunomodulación tiene la capacidad de identificar compuestos que pueden ser útiles no sólo en enfermedades infecciosas, sino también en el cáncer (Krieg. Curr. Oncol. Rep., 2004: 6 (2), 88-95), enfermedades alérgicas (Moisan J. y col, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), otras afecciones inflamatorias tales como la enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118 (2): 229-41), y como adyuvantes de vacunas (Persing y col. Trends Microbiol. 2002: 10 (10 Suppl), S32-7).

En modelos animales, el imiquimod demostró actividades adyuvantes por vía tópica (Adams S. y col, J. Immunol., 2008, 181: 776-84; Johnston D. y col, Vaccine, 2006, 24: 1958-65), o por vía sistémica (Fransen F. y col, Infect. Immun., 2007, 75: 5939-46). También se ha demostrado que resiquimod y otros agonistas de TLR7/8 relacionados presentan actividad adyuvante (Ma R. y col, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2007, 361: 537-42; Wille-Reece U. y col, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 15190-4; Wille-Reece U. y col, documento US2006045885 A1).

Los mecanismos que conducen a la inducción de interferones de tipo I sólo se comprenden parcialmente. Un mecanismo que puede conducir a la inducción de interferón en muchos tipos de células es el reconocimiento de ARN viral bicatenario por las ARN helicasas de tipo RIG-I y MDA5. Se piensa que este mecanismo es el mecanismo principal por el cual los interferones son inducidos por infección por el virus Sendai de las células.

Mecanismos adicionales para la inducción de interferones se producen *a través de* sucesos de señalización dependientes de TLR. En el hombre, las células dendríticas plasmocitoides (pDC) son células profesionales que producen interferón, capaces de producir grandes cantidades de interferones en respuesta a, por ejemplo, infección vírica. Se muestra que estas pDC expresan preferentemente TLR7 y TLR9 y la estimulación de estos receptores con ARN o ADN viral, respectivamente, puede inducir la expresión de interferón alfa.

Se han descrito agonistas oligonucleótidos de TLR7 y TLR9, y agonistas a base de purinas de molécula pequeña de TLR7 que pueden inducir interferón alfa a partir de estos tipos de células en animales y en el hombre (Takeda K. y col, Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76). Los agonistas de TLR7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósidos tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina que durante mucho tiempo se han conocido por que inducen interferón alfa.

El documento EP 1939199, el documento WO2008/101867 y el documento WO 2008/114008 desvelan derivados de adenina como inmunomoduladores.

No queda claro cómo compuestos de tipo purina de molécula pequeña pueden inducir interferones de tipo I y otras citocinas ya que no se han identificado las dianas moleculares de estos inductores conocidos. Sin embargo, se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar inductores de molécula pequeña de interferón humano IFN $\alpha$  (independientemente del mecanismo) que se basa en la estimulación de células donantes humanas primarias con compuestos, y se desvelan en el presente documento.

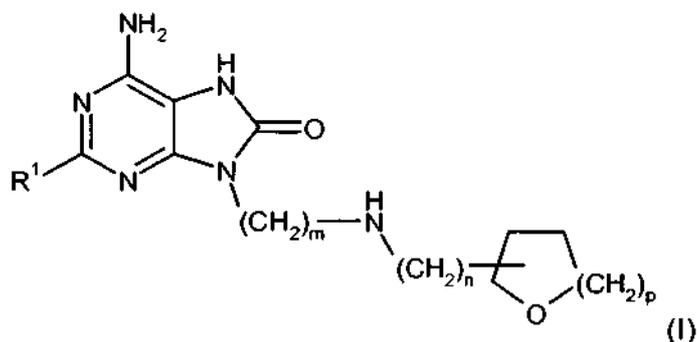
### **Breve Descripción de la Invención**

Se ha demostrado que determinados compuestos de la invención son inductores de interferón humano y pueden poseer un perfil mejorado con respecto a inductores conocidos de interferón humano, por ejemplo, potencia mejorada, y pueden mostrar una mayor selectividad para IFN $\alpha$  con respecto al TNF $\alpha$ . Por ejemplo, determinados compuestos de la invención indican selectividad superior a 100 veces para la inducción de IFN $\alpha$  sobre la inducción de TNF $\alpha$ . Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de las enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer, y también pueden ser útiles como adyuvantes de vacunas.

Determinados compuestos de la invención son inmunomoduladores potentes y, en consecuencia, se debería tener precaución en su manipulación.

### **Sumario de la Invención**

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



en la que;

- 5  $R^1$  es alquilamino  $C_{1-6}$ , o alcoxi  $C_{1-6}$ ;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 3, 4, o 5;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;  
 $p$  es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

y sales de los mismos.

En una realización adicional,  $R^1$  es n-butiloxi.

En una realización adicional,  $R^1$  es (1S)-1-metilbutiloxi.

- 10 En una realización adicional,  $R^1$  es n-butilamino.

En una realización adicional,  $m$  es 3.

En una realización adicional,  $m$  es 4.

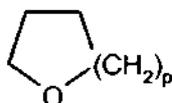
En una realización adicional,  $m$  es 5.

En una realización adicional,  $n$  es 0.

- 15 En una realización adicional,  $n$  es 1.

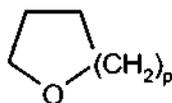
En una realización adicional,  $n$  es 2.

En una realización adicional, cuando  $n$  es 0, la estereoquímica en el punto de unión del grupo  $-(CH_2)_m-NH-$  al grupo



está en la configuración R.

- 20 En una realización adicional, cuando  $n$  es 0, la estereoquímica en el punto de unión del grupo  $-(CH_2)_m-NH-$  al grupo

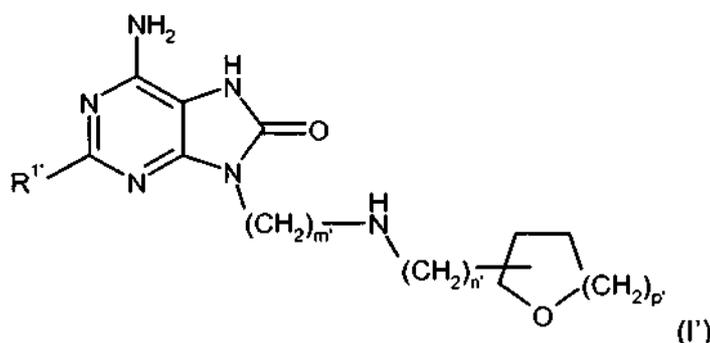


está en la configuración S.

En una realización adicional,  $p$  es 1.

En una realización adicional,  $p$  es 2.

- 25 Existe un subconjunto de compuestos de fórmula (I), que tienen la fórmula (I'). En consecuencia, en un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de fórmula (I'):



en la que;

R<sup>1</sup> es alquilamino C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

m<sup>1</sup> es un número entero que tiene un valor de 3;

n<sup>1</sup> es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;

p<sup>1</sup> es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

y sales de los mismos.

En una realización adicional, R<sup>1</sup> es n-butiloxi.

En una realización adicional, R<sup>1</sup> es (1S)-1-metilbutiloxi.

10 En una realización adicional, R<sup>1</sup> es n-butilamino

En una realización adicional, n<sup>1</sup> es 0.

En una realización adicional, n<sup>1</sup> es 1.

En una realización adicional, n<sup>1</sup> es 2.

En una realización adicional, p<sup>1</sup> es 1.

15 En una realización adicional, p<sup>1</sup> es 2.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) se proporcionan en la siguiente lista, y forman un aspecto adicional de la invención:

- 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(2R)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(2S)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 20 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-3-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butiloxi)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 30 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(3-{[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(butilamino)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-2-(butilamino)-9-(3-{[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]amino}propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
- 40 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-[(3R)-tetrahidro-3-furanilamino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, y;
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-[(3S)-tetrahidro-3-furanilamino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

y sales de los mismos.

De este modo se proporciona como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso tal como en una terapia.

Se observará que, cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usan en terapia, se usa como un agente terapéutico activo.

- 5 Por lo tanto también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas, y cáncer.

Por lo tanto también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de rinitis alérgica.

- 10 Por lo tanto también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de asma.

Por lo tanto también se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Además se proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígenos y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se proporciona una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígenos y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Además se describe un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración, a un sujeto humano que padece o es susceptible a la enfermedad, de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígenos y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Además se describe un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración, a un sujeto humano paciente que padece o es susceptible a la enfermedad, de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígenos y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígenos, para el tratamiento o prevención de la enfermedad.

- 30 Además se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígenos, para el tratamiento o prevención de la enfermedad.

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

- 35 Además se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.

Además se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

- 40 Además se describe un procedimiento para tratar rinitis alérgica, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se describe un procedimiento para tratar asma, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 La invención proporciona en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos agente terapéuticamente activo.

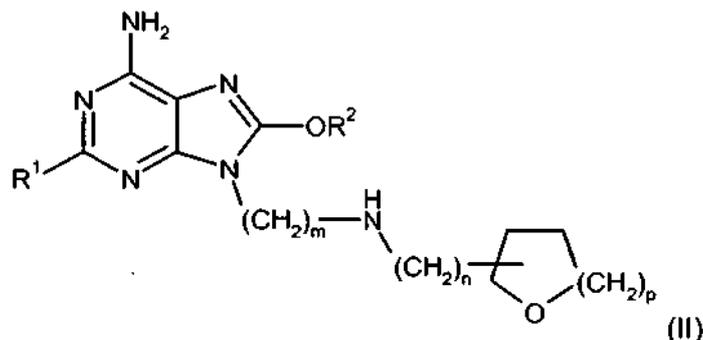
Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 50 Además se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más diluyentes o vehículos

farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden preparar mediante la metodología que se describe en el presente documento, que constituye un aspecto adicional de la presente invención.

- 5 En consecuencia, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



en la que R<sup>1</sup>, m, n, y p son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y después de esto, si fuera necesario, se realizan una o más de las siguientes etapas opcionales:

- 10 (i). retirar cualquier grupo protector necesario;  
 (ii). preparar una sal del compuesto formado de este modo.

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

### **Descripción Detallada de la Invención**

- 15 La presente invención se describe en términos conocidos y observados por los expertos en la materia. Para facilidad de referencia se definen determinados términos en lo sucesivo en el presente documento. El hecho de que se definan determinados términos, sin embargo, no se debería considerar como indicativo de que los términos definidos se usan de una manera inconsistente con el significado habitual o, como alternativa, que cualquier término que no está definido es indefinido o no se usa dentro del significado habitual y aceptado. Más bien, se cree que todos los términos usados en el presente documento describen la invención de tal manera que un experto habitual puede apreciar el alcance de la presente invención. Las siguientes definiciones tienen el propósito de aclarar, pero no de limitar, los términos que se definen.

- 25 Las referencias a 'alquilo' incluyen referencias a isómeros alifáticos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada del alquilo correspondiente que contiene hasta seis átomos de carbono, por ejemplo hasta cuatro átomos de carbono o hasta dos átomos de carbono. Dichas referencias a 'alquilo' también son aplicables cuando un grupo alquilo es parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquilamino o alcoxi. Ejemplos de dichos grupos alquilo y grupos que contienen grupos alquilo son alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

- 30 Las referencias a 'heterociclo' o 'heterociclilo' se refieren a un anillo alifático heterocíclico saturado monocíclico que contiene 3-6 átomos de carbono y un heteroátomo, cuyo heteroátomo es nitrógeno. Dichos anillos heterocíclicos son azetidina o azetidino, pirrolidina o pirrolidinilo, piperidina o piperidinilo, y azepina o azepinilo.

Las referencias a 'halógeno' se refieren a yodo, bromo, cloro o flúor, por lo general flúor, bromo, o cloro. Las referencias a 'halo' se refieren a yodo, bromo, cloro o flúor, por lo general flúor, bromo, o cloro.

Se debe entender que las referencias en el presente documento a compuestos de la invención se refieren a un compuesto de fórmula (I) como la base libre, o como una sal, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable.

- 35 Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales se pueden derivar de determinados ácidos inorgánicos u orgánicos, o determinadas bases inorgánicas u orgánicas.

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

Ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales

de adición de ácido y sales de adición de base. Para una recapitulación de sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977).

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

- 5 Ejemplos de sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, y sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio.

Las sales se pueden formar usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo por precipitación a partir de una solución seguido de filtración, o por evaporación del disolvente.

- 10 Por lo general, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido fuerte adecuado (tal como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se aísla normalmente, por ejemplo, por cristalización y filtración.

- 15 Se observará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o disolventes con una elevada tendencia a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol *iso*-propílico, y *N*-metil pirrolidinona se pueden usar para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término solvato incluye solvatos tanto de un compuesto de base libre así como cualquier sal del mismo.
- 20

- Determinados compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y/o enlaces múltiples, y por lo tanto pueden existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, que incluyen isómeros ópticos, bien como estereoisómeros individuales o en forma de mezclas de los mismos que incluyen modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos de un 10 % en peso, por ejemplo menos de un 5 % en peso, o menos de un 0,5 % en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos de un 10 % en peso, por ejemplo menos de un 5 % en peso, o menos de un 0,5 % en peso, de su antípoda.
- 25

- Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de la invención si bien como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.
- 30

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, todos los cuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La forma o formas polimórficas más estables termodinámicamente de los compuestos de la invención son de interés particular.

- 35 Las formas polimórficas de los compuestos de la invención se pueden caracterizar y diferenciar usando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssNMR).

- Se observará a partir de lo anterior que dentro del alcance de la invención están incluidos solvatos, hidratos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos.
- 40

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

- 45 Como moduladores de la respuesta inmune, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles, tanto independiente o en combinación como un adyuvante, en el tratamiento y/o prevención de trastornos mediados por el sistema inmunitario, que incluyen, pero no se limitan a enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, alergia alimentaria, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia de la piel, urticaria crónica, eccema y todos los tipos de dermatitis.
- 50

- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de las reacciones frente a las infecciones respiratorias, que incluyen pero no se limitan a reagudizaciones y amigdalitis víricas de las vías respiratorias. Los compuestos también pueden ser útiles en el
- 55

tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögrens, espondilitis anquilosante, esclerodermia, dermatomiositis, diabetes, rechazo a injertos, que incluye enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen, pero no se limitan a, las causadas por virus de la hepatitis (por ejemplo, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma, virus del herpes, virus respiratorios (por ejemplo, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, rinovirus, metapneumovirus, virus paragripal, SARS) y virus del Nilo Occidental. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas, por ejemplo, por bacterias, hongos o protozoos. Estos incluyen, pero no se limitan a, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidiasis, neumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad de criptosporidiosis, criptosporidiosis, toxoplasmosis, leishmaniasis, malaria y tripanosomiasis.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, en particular el tratamiento de cánceres que se sabe que son sensibles a la inmunoterapia y que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas, y cáncer de ovarios.

Los expertos en la materia observarán que las referencias en el presente documento a tratamiento o terapia, dependiendo de la afección, se pueden extender a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

- 15 Tal como se ha mencionado en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles como agentes terapéuticos.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración de cualquier manera conveniente.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular, por ejemplo, para administración oral, tópica, inhalada, intranasal, bucal, parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intradérmica, o intramuscular) o rectal. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración oral. En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración tópica, por ejemplo administración intranasal o inhalada.

- 25 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón, o humectantes tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 30 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulgentes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo manitol) según sea apropiado.

- 35 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz en forma de gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como el diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo, uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más agentes tensioactivos, uno o más agentes de ajuste de tonicidad, uno o más codisolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema de tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo metabisulfito sódico, y agentes de enmascaramiento del sabor. Las composiciones también se pueden administrar a la nariz o a otras regiones de las vías respiratorias mediante nebulización.

Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto o compuestos de fórmula (I) o (a) sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administren a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, pueden permitir que el compuesto o compuestos de fórmula (I) o (a) sal o sales

- farmacéuticamente aceptables de los mismos permanezcan en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo más largos. Un régimen de dosificación adecuado para composiciones intranasales sería que el paciente inhalara lentamente a través de la nariz después de que la cavidad nasal se hubiera despejado. Durante la inhalación, la composición se administraría a un orificio nasal mientras que el otro se comprimiría manualmente. Este procedimiento se podría repetir a continuación para el otro orificio nasal. Por lo general, se administrarían una o dos pulverizaciones en cada orificio nasal, mediante el procedimiento anterior, una, dos, o tres veces cada día, de forma ideal una vez al día. Son de particular interés las composiciones intranasales adecuadas para la administración una vez al día.
- El agente o agentes de suspensión, si están incluidos, estarán presente por lo general en una cantidad de un 0,1 a un 5 % (p/p), tal como de un 1,5 % a un 2,4 % (p/p), en base al peso total de la composición. Ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), carboximetilcelulosa de sodio, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma de xantano, carbopol y polietilenglicoles.
- Las composiciones para administración al pulmón o a la nariz pueden contener uno o más excipientes y se pueden proteger de la contaminación y proliferación microbiana o fúngica mediante la inclusión de uno o más conservantes. Ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristil picolinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato de disodio (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de agentes conservantes o antifúngicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, benzoato sódico, ácido sórbico, propionato sódico, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El conservante o conservantes, si se incluye, puede estar presente en una cantidad de un 0,001 a un 1 % (p/p), por ejemplo, de un 0,015 % a un 0,5 % (p/p) en base al peso total de la composición.
- Las composiciones (por ejemplo en las que al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más tensioactivos que funcionan para facilitar la disolución de las partículas de medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de tensioactivo usado es una cantidad que no causa la formación de espuma durante la mezcla. Ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes, ésteres y éteres grasos, tales como monooleato de sorbitán (20) polioxietilenado (Polisorbato 80), éteres de macrogol, y poloxámeros. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente un 0,01 a un 10 % (p/p), tales como de un 0,01 a un 0,75 % (p/p), por ejemplo alrededor de un 0,5 % (p/p), en base al peso total de la composición.
- Uno o más agentes de ajuste de la tonicidad se pueden incluir para conseguir la tonicidad con los fluidos corporales, por ejemplo, los fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación. Ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente de ajuste de la tonicidad, si está presente, se puede incluir en una cantidad de un 0,1 a un 10 % (p/p), tal como de un 4,5 a un 5,5 % (w / w), por ejemplo aproximadamente un 5,0 % (p/p), en base al peso total de la composición.
- Las composiciones de la invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes de tamponamiento adecuados tales como citrato sódico, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo las formas dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y anhidro), o fosfato sódico y mezclas de los mismos.
- Un agente de tamponamiento, si está presente, se puede incluir en una cantidad de un 0,1 a un 5 % (p/p), por ejemplo de un 1 a un 3 % (p/p) en base al peso total de la composición.
- Los ejemplos de agentes de enmascaramiento del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de las mismas, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente aromatizante natural, un agente saborizante artificial, y combinaciones de los mismos.
- Uno o más codisolventes se pueden incluir para ayudar a la solubilidad del compuesto o compuestos de medicamento y/u otros excipientes. Ejemplos de codisolventes farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilen glicoles (por ejemplo PEG300 o PEG400), y metanol. En una forma de realización, el codisolvente es propilenglicol.
- El codisolvente o codisolventes, si están presentes, se pueden incluir en una cantidad de un 0,05 a un 30 % (p/p), tal como de un 1 a un 25 % (p/p), por ejemplo de un 1 a un 10 % (p/p) en base al peso total de la composición.
- Las composiciones para administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas a las vías respiratorias mediante bomba o inhalador a presión, por ejemplo, inhaladores de polvo seco, inhaladores de polvo seco de dosis individual, inhaladores de dosis de polvo

seco de dosis múltiples dosificadas previamente, inhaladores nasales o inhaladores de aerosol presurizados, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin y se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes de tamponamiento, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar a la nariz y a otras regiones de las vías respiratorias mediante nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones acuosas o suspensiones o aerosoles administrados desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado.

Las composiciones para administración por vía tópica a la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis) o al pulmón, incluyen composiciones de aerosol presurizado y composiciones acuosas administradas a las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Las composiciones que no están presurizadas y son adecuadas para la administración por vía tópica a la cavidad nasal son de particular interés. Las composiciones adecuadas contienen agua como el diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para administración al pulmón o a la nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes de tamponamiento, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar a la nariz mediante nebulización.

Un dispensador de fluido se puede usar habitualmente para administrar una composición de fluido a las cavidades nasales. La composición de fluido puede ser acuosa o no acuosa, pero por lo general es acuosa. Dicho dispensador de fluido puede tener una boquilla de distribución u orificio de distribución a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida después de la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluidos están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición de fluido, siendo las dosis administradas después de accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador se puede configurar para su inserción en los orificios nasales del usuario para la administración por pulverización de la composición de fluido en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo que se ha mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el número de publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluidos que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una composición de fluido. La carcasa tiene al menos una palanca lateral manejable con los dedos que se puede mover hacia dentro con respecto a la carcasa para mover el recipiente hacia arriba en la carcasa por medio de una leva para hacer que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera de un vástago de bombeo a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general que se ilustra en las Figuras 30-40 del documento WO 2005/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden administrar mediante una bomba tal como se desvela en el número de publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se desvela con referencia a las Figuras 22-46 de la misma, o tal como se desvela en el número de solicitud de patente del Reino Unido GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se desvela con referencia a las Figuras 7-32 de la misma. La bomba se puede accionar mediante un mecanismo de activación tal como se desvela en las Figuras 1-6 del documento GB0723418.0.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica al pulmón por inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en forma de cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, o ampollas, por ejemplo de hoja de aluminio laminado, para uso en un inhalador o insuflador. Las composiciones de mezcla de polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di-, o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones de polvo seco también pueden incluir, además del fármaco y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo un agente ternario tal como un éster de azúcar, por ejemplo, octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

En una realización, una composición adecuada para la administración por inhalación se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis cerrados herméticamente proporcionados en envase o envases de medicamento montado dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, pelables, o de otra manera que se puedan abrir de uno en uno y las dosis de la composición de polvo seco se administran por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El envase de medicamento puede presentar un número de formas diferentes, por ejemplo en forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

Una composición inhalable de polvo seco también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, estando el dispositivo provisto a continuación de un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito a un canal de inhalación en el que la dosis medida se puede inhalar mediante inhalación de un paciente en una boquilla del dispositivo. Los dispositivos de este tipo comercializados a modo de ejemplo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un procedimiento de administración adicional de una composición inhalable en polvo seco es para las dosis medidas

de la composición que se proporcionan en cápsulas (una dosis por cápsula) que a continuación se cargan en un dispositivo de inhalación, por lo general por el paciente a demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula de otro modo de manera que la dosis se pueda arrastrar en el pulmón del paciente cuando se inhalan en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos se pueden mencionar ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Las composiciones en aerosol presurizadas adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contenga hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o derivado del mismo, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 94/21229 y en el documento WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y codisolventes, por ejemplo etanol. Las composiciones presurizadas estarán contenidas generalmente en un bote (por ejemplo un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y equipado en un accionador provisto de una boquilla.

Pomadas, cremas y geles, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o agentes gelificantes y/o disolventes. Dichas bases pueden incluir, por ejemplo, de este modo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que se pueden usar de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o emulsionantes no iónicos.

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

Los polvos para aplicación externa se pueden formar con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más dispersantes, solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, se pueden formular para la administración transdérmica mediante la composición en parches u otros dispositivos (por ejemplo, dispositivos de gas a presión) que administran el componente activo en la piel.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular en forma de supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas precargadas, o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso. La presentación sólida seca se puede preparar rellenando un polvo estéril de forma aséptica en envases estériles individuales o rellenando una solución estéril de forma aséptica en cada recipiente y liofilización.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpo o anticuerpos o fragmento o fragmentos de anticuerpos o un componente antigénico que incluye, pero no se limita a proteínas, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas similares a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante que incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones y derivados de lípidos A, glucolípidos, otros agonistas de TLR tales como ADN con CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro principio o principios farmacéuticamente activos se pueden administrar en conjunto o separadamente y, cuando se administran separadamente, la administración se puede producir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) o (a) sal o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y el otro principio o principios farmacéuticamente activos y los tiempos

relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser mediante la administración de forma conjunta en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado o de una manera secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o *viceversa*. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o alejada en el tiempo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o en el tratamiento de infecciones víricas. Ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación; inhibidores de polimerasas tales como los que se desvelan en el documento WO 2004/037818-A1, así como los que se desvelan en el documento WO 2004/037818 y en el documento WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los que se desvelan en el documento WO 2006/018725, el documento WO 2004/074270, el documento WO 2003/095441, el documento US2005/0176701, el documento WO 2006/020082, el documento WO 2005/080388, el documento WO 2004/064925, el documento WO 2004/065367, el documento WO 2003/007945, el documento WO 02/04425, el documento WO 2005/014543, el documento WO 2003/000254, el documento EP 1065213, el documento WO 01/47883, el documento WO 2002/057287, el documento WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasas tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brexanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de proteasas del VCH BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares; y libres de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (que incluyen un agente que tiene actividad antioxidativa tal como inmunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasas tales como L-870.180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores del receptor de quimiocinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427.857), TAK449, así como los que se desvelan en el documento WO 02/74769, el documento WO 2004/054974, el documento WO 2004/055012, el documento WO 2004/055010, el documento WO 2004/055016, el documento WO 2004/055011, y el documento WO 2004/054581, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasas tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueadores de los canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y oligonucleótidos de ARN de interferencia y antisentido y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción sin determinar, por ejemplo los que se desvelan en el documento WO 2005/105761, el documento WO 2003/085375, el documento WO 2006/122011, ribavirina, y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden usar en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de infecciones víricas por ejemplo en terapias inmunes (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de los receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en combinación con uno u otros agentes más que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, por ejemplo, inmunoterapia antigénica, antihistaminas, esteroides, AINE, broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptores, por ejemplo, entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígenos (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en combinación con uno u otros agentes más que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento del cáncer, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, inhibidores de la quinasa y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, ozogamicina y otros agentes similares, y terapia hormonal tal como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden usar solas o en combinación con al menos un otro agente terapéutico en otras áreas terapéuticas, por ejemplo, enfermedad gastrointestinal. Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con terapia de sustitución genética.

La invención incluye en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un otro agente terapéuticamente activo.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una composición farmacéutica y por lo tanto las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo representan un aspecto adicional de la invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, la especie, la edad y el peso del receptor, la afección en concreto que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la composición, y la vía de administración son todos factores a considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz debe ser en última instancia según el criterio del médico asistente. En cualquier caso, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen debilidad, por lo general, debería estar en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día. Más habitualmente la cantidad eficaz debería estar en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real al día habitualmente sería de 7-700 mg. Para las vías de administración intranasal e inhaladas, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían estar en el intervalo de 1 microgramo a 1 mg al día. Esta cantidad se puede administrar en una dosis única al día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de subdosis al día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo *per se*. Dosificaciones similares serían apropiadas para el tratamiento de las demás afecciones que se mencionan en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se puede administrar con cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo 1-7 veces a la semana. La pauta de dosificación precisa dependerá, por supuesto, de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y afección del paciente, y la vía particular de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Dicha unidad puede contener, como un ejemplo no limitante, de 0,5 mg al 1 g de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la afección a tratar, la vía de administración, y la edad, peso, y afección del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

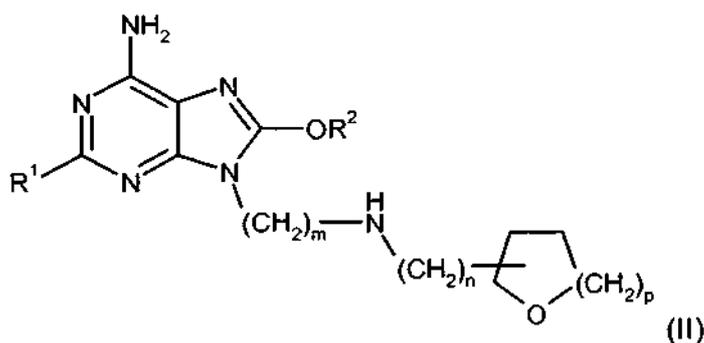
De este modo se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que el término 'comprender', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o un grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden preparar mediante la metodología que se describe en lo sucesivo en el presente documento, lo que constituye aspectos adicionales de la presente invención.

En consecuencia, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):

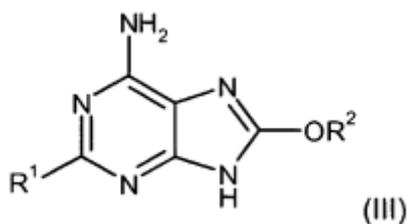


en la que  $R^1$ ,  $m$ ,  $n$ , y  $p$  son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , y después de esto, si fuera necesario, se realizan unas o más de las siguientes etapas opcionales:

- 5 (i). retirar cualquier grupo protector necesario;  
 (ii). preparar una sal del compuesto formado de este modo.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de una solución de un ácido adecuado, por ejemplo una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 35-40 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2-72 horas. El disolvente se retira, por ejemplo en una corriente de nitrógeno, y el residuo se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, y se carga en un cartucho de intercambio iónico, por ejemplo un cartucho de SPE con aminopropilo. El cartucho se eluye con un disolvente adecuado, por ejemplo metanol y el disolvente se retira para dar un compuesto de fórmula (I).

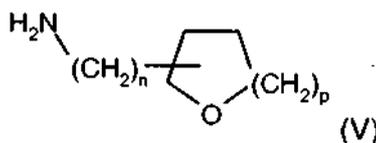
Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato:



en la que  $R^1$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (IV):



en la que  $X$  es un grupo saliente, por ejemplo un grupo halo tal como un grupo bromo, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (V), o una sal de un compuesto de fórmula (V) por ejemplo la sal de clorhidrato en presencia de una base adecuada, por ejemplo solución acuosa de hidróxido sódico:

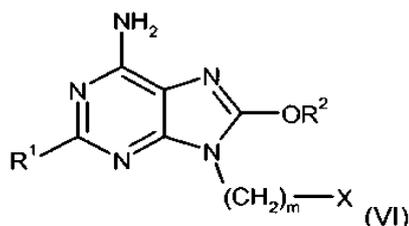


25 en la que  $n$  y  $p$  son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (III) se agita con una base adecuada, por ejemplo  $K_2CO_3$ , en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas, a una temperatura adecuada, por ejemplo a 45-55 °C. La mezcla de reacción se enfría y se añade un compuesto de fórmula (IV). La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 18-25 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 35-45 minutos. La sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula (V) se agita con una base adecuada, por ejemplo solución acuosa de NaOH, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-10 minutos. Se añade un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo DCM, y la mezcla se

5 pasa a través de un cartucho de separación de fases. El disolvente se retira en condiciones suaves, por ejemplo usando un evaporador rotatorio. La base libre del compuesto de fórmula (V) se añade a la mezcla de reacción seguido de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 18-25 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 14-18 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM. El extracto orgánico se separa usando una placa filtrante hidrófoba y el disolvente se retira a continuación, por ejemplo mediante una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se purifica continuación, por ejemplo, mediante cromatografía.

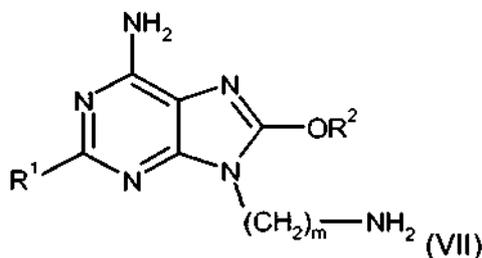
Como alternativa, un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



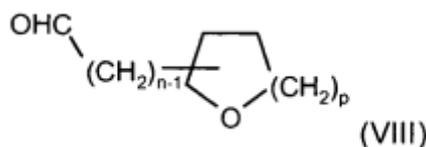
10 en la que R<sup>1</sup> y m son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), y X es un grupo saliente, por ejemplo un grupo halo, tal como un grupo bromo, con un compuesto de fórmula (V), o una sal de un compuesto de fórmula (V) por ejemplo la sal de clorhidrato.

15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) en forma de su sal de clorhidrato se agita con una base adecuada, por ejemplo NaOH acuoso, a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4-6 minutos. La base libre del compuesto de fórmula (V) se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, y el disolvente se retira a baja temperatura, por ejemplo usando un evaporador rotatorio. La base libre del compuesto de fórmula (V) se añade a continuación a un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, y se añade una base adecuada, por ejemplo trietilamina. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 30-40 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 14-18 horas, a continuación se añade la sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula (V) y la reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 40-50 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 14-18 horas, a continuación se añade una porción de la base libre de un compuesto de fórmula (V) y la reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 30-40 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 14-18 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM a través de una placa filtrante hidrófoba. El disolvente se retira a continuación, por ejemplo en una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se purifica a continuación, por ejemplo, por cromatografía

Como alternativa, un compuesto de fórmula (II), en la que n es de 1 a 3, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII):



30 en la que R<sup>1</sup> y m son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VIII):



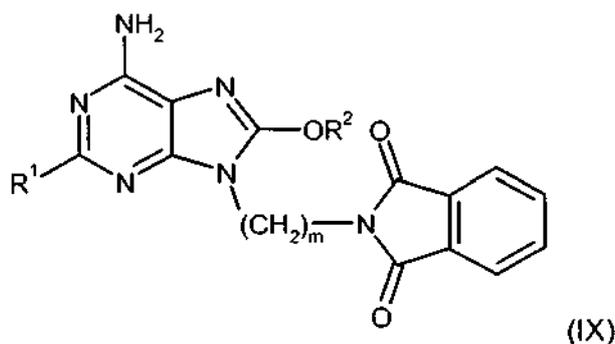
35 en la que n y p son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), en condiciones de aminación reductora.

Por ejemplo, a un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, se añade un compuesto de fórmula (VIII). Se añade un agente reductor adecuado, por ejemplo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , y un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, seguido de un ácido carboxílico adecuado, por ejemplo ácido acético. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 28-25 °C en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4-6 horas. La mezcla se inactiva con una base adecuada, por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, y se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM. La fase orgánica aislada, por ejemplo usando una placa filtrante hidrófoba y el disolvente se retiran a presión reducida. El producto en bruto se purifica continuación, por ejemplo, por cromatografía.

Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato, con un compuesto de fórmula (IV).

Por ejemplo, una mezcla de la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (III) y una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 45-55 °C en una atmósfera adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1 hora. La mezcla se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, y se añade un compuesto de fórmula (IV). La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 45-55 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 14-18 horas. La mezcla se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM. Los extractos orgánicos se combinan, se aíslan, por ejemplo mediante el paso a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporan a sequedad para dar un compuesto de fórmula (VI).

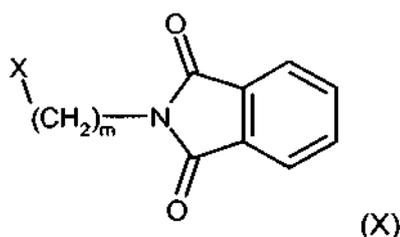
Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (IX):



en la que  $R^1$  y  $m$  son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II).

Por ejemplo, a compuesto de fórmula (IX) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, y se añade monohidrato de hidrazina y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 8-12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se suspende en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, y se agita durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas. La suspensión se filtra, y el sólido filtrado se lava con un disolvente adecuado, por ejemplo DCM. El filtrado y los lavados se lavan a continuación con agua y se secan. La solución se concentra a presión reducida para dar un compuesto de fórmula (VII).

Un compuesto de fórmula (IX) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (X):

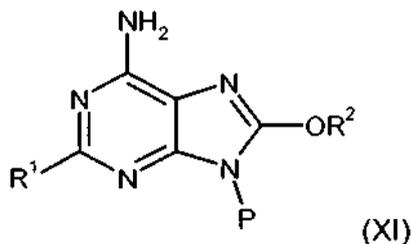


en la que  $m$  es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y  $X$  es un grupo saliente, por ejemplo un grupo halo tal como un grupo bromo.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, y se añade una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico. La suspensión se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 15 minutos. Un compuesto de

fórmula (X) se añade y la suspensión se agita vigorosamente a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 18-12 horas. La mezcla de reacción se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, y se seca. El compuesto de fórmula (IX) se obtiene a partir de disolvente, por ejemplo, por cristalización.

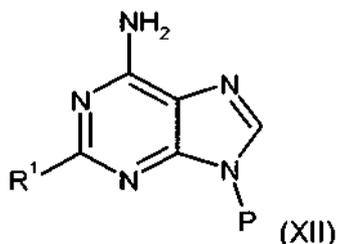
- 5 Una sal de un compuesto de fórmula (III) se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (XI):



10 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), y P es un grupo protector, por ejemplo un grupo tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético.

15 Por ejemplo, un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético, se añade a una solución de un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 48-72 horas, para dar una suspensión. Después, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de su disolución con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La mezcla resultante se filtra y se lava con un pequeño volumen de un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo hasta que el filtrado es incoloro. El residuo se seca al aire y a continuación a presión reducida para dar la sal de un compuesto de fórmula (III). El filtrado se puede concentrar y el concentrado se puede diluir con un pequeño volumen de un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, a continuación se filtra y se seca para producir una segunda cosecha de la sal de un compuesto de fórmula (III).

- 20 Un compuesto de fórmula (III), por ejemplo una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato, también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII):

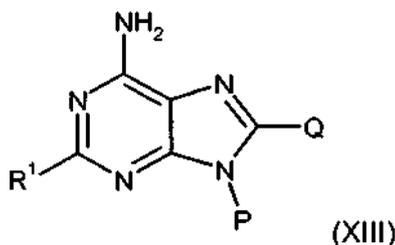


25 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y P es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XI), con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo N-bromosuccinimida, seguido de reacción con un anión alcóxido, por ejemplo un anión metóxido, y a continuación se aísla en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético.

30 Por ejemplo, a una solución del compuesto en bruto de fórmula (XII) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo cloroformo seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se añade un agente de halogenación adecuado, por ejemplo N-bromosuccinimida, en porciones durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 5 minutos. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 25-35 minutos. La mezcla de reacción se lava a continuación con agua y la fase orgánica se seca, por ejemplo, pasando a través de una placa filtrante hidrófoba y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se disuelve en un disolvente seco adecuado, por ejemplo metanol seco, y un alcóxido adecuado, por ejemplo una solución de metóxido sódico en metanol, se añade a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 60-70 °C, con un condensador unido, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge a continuación en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y se vierte en un medio acuoso adecuado, por ejemplo solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa y se lava adicionalmente con agua, se seca, por ejemplo sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. A una solución de este material en un disolvente seco

adecuado, tal como metanol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se añade un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético. La reacción se agita durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 25-35 horas, y se concentra a presión reducida.

Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIII):



5

en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), P es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XI), y Q es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo, con un anión alcóxido, por ejemplo un anión metóxido.

10 Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, se calienta a reflujo con una solución de un alcóxido adecuado, por ejemplo metóxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se reparte entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y un medio acuoso adecuado, por ejemplo solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se lava, por ejemplo con salmuera, y se seca, por ejemplo pasando a través de una placa filtrante hidrófoba. El disolvente se retira a continuación a presión reducida.

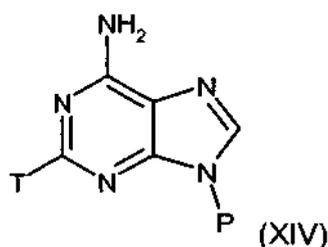
15

Un compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII) con un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida.

20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XII) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo y se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo 0-0,5 °C. A esta solución se añade un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida, mientras que se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 3 °C. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 2-3 °C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 30-45 minutos, a continuación se permite el calentamiento a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, y se agita durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 5-7 horas. La mezcla de reacción se lava a continuación con agua y la fase orgánica se seca y se separa a partir de la fase acuosa usando, por ejemplo, una placa filtrante hidrófoba. El disolvente orgánico se retira a continuación y el producto en bruto se purifica, por ejemplo, por cromatografía.

25

Un compuesto de fórmula (XII) en la que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV):



30 en la que P es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XI), y T es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de flúor o un átomo de cloro, con una solución de un compuesto de fórmula (XV):



35 en la que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> y M es un ligando de metal alcalino adecuado tal como sodio, preparado en un disolvente de fórmula (XVS):



en la que el grupo R<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (XV) es el mismo que el grupo R<sup>1</sup> en el disolvente de fórmula (XVS).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XV) tal como *t*-butóxido sódico, se añade a un disolvente de fórmula (XVS). La mezcla se agita hasta homogeneidad, a continuación se añade un compuesto de fórmula (XIV). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-100 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. El disolvente se retira básicamente a presión reducida y se reparte entre un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico, y agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se vuelve a extraer con disolvente adicional. Las fases orgánicas se aíslan a continuación, se combinan, se secan usando un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y el disolvente se retira a partir del producto a presión reducida.

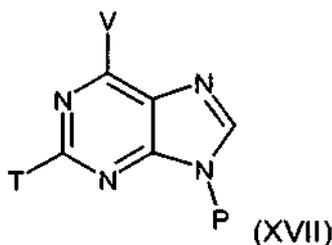
Un compuesto de fórmula (XII) en la que R<sup>1</sup> es alquilamino C<sub>1-6</sub> se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XVI):



en la que R<sup>1</sup> es alquilamino C<sub>1-6</sub>.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se añade a una solución de un compuesto de fórmula (XVI) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo etilenglicol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en una atmósfera inerte adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 110-130 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. La reacción se enfría a continuación a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se seca con un agente de secado adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para producir un compuesto de fórmula (XII) en la que R<sup>1</sup> es alquilamino C<sub>1-6</sub>.

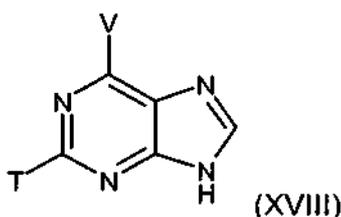
Un compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVII):



en la que P es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XI), y T es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XIV), y V es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo solución de amoníaco en alcohol isopropílico.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XVII) se calienta con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución de amoníaco 2 M en alcohol *iso*-propílico, a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 5-6 horas. A continuación se deja que la mezcla de reacción repose a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. Una cantidad adicional de la solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución de amoníaco 2 M en alcohol *iso*-propílico, se añade para disgregar la torta resultante y la mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 8-10 horas, hasta que se completa la reacción. Se añade agua a la mezcla de reacción y el sólido retirado por filtración, se lava con un medio de lavado adecuado, por ejemplo una mezcla de alcohol *iso*-propílico y agua, y después se seca, por ejemplo mediante secado al aire por succión para dar una primera cosecha de un compuesto de fórmula (XIV). Se permite que el filtrado repose durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 12-18 horas y la segunda cosecha resultante de un compuesto de fórmula (XIV) se aísla por filtración y se seca.

Un compuesto de fórmula (XIV) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



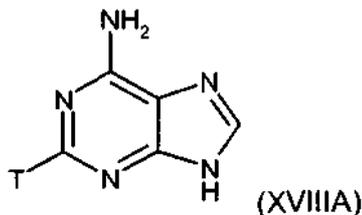
en la que T es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XIV), y V es como se ha definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XVII), con un compuesto de fórmula (XIX):



- 5 en la que  $P^U$  es un precursor adecuado para el grupo protector P, por ejemplo un grupo 3,4-dihidro-2H-piraniolo, seguido de reacción con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución de amoníaco en alcohol *iso*-propílico.

Por ejemplo, se añade monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico a una solución de un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo acetato de etilo seco. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, y se añade un compuesto de fórmula (XIX). La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas, y el disolvente se retira a presión reducida. Una suspensión del sonido resultante en una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución de amoníaco 2 M en alcohol *iso*-propílico se calienta en una atmósfera inerte adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo 60-70 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas con un condensador unido. La mezcla de reacción se vierte en agua y se permite que se enfríe durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. El precipitado resultante se aísla por filtración y se seca.

Un compuesto de fórmula (XIV) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



- 20 en la que es un átomo de flúor, con un agente protector adecuado, por ejemplo un agente de siliación tal como N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, seguido de reacción del compuesto protegido de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIXE):



- 25 en la que  $P^U$  es un precursor adecuado para el grupo protector P, por ejemplo un grupo 3,4-dihidro-2H-piraniolo y E es un grupo acetiloxi, por ejemplo un grupo acetato.

Por ejemplo, se añade N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una suspensión agitada de un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo acetonitrilo anhidro y la mezcla resultante se calienta a reflujo y se mantiene a esa temperatura durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-3 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación a una temperatura adecuada, por ejemplo 0-5 °C. Una solución de un compuesto de fórmula (XIXE) en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo acetonitrilo anhidro, se añade a continuación lentamente, seguido de adición gota a gota de un ácido de Lewis, por ejemplo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo de 8 a 15 °C y se agita durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 1-2 horas. La mezcla se inactiva a continuación por adición de una base adecuada, por ejemplo carbonato sódico 1 M. A continuación se añade a la suspensión agua adicional. La mayor parte de la fase acuosa y del sólido inorgánico se separaron. La fase orgánica se enfría a 0-5 °C con agitación para favorecer la precipitación adicional. El sólido se recogió a continuación por filtración y se secó.

#### Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de determinadas abreviaturas tal como se usan en el presente documento. Se observará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas que no se definen en el presente documento a continuación será rápidamente evidente para los expertos en la materia.

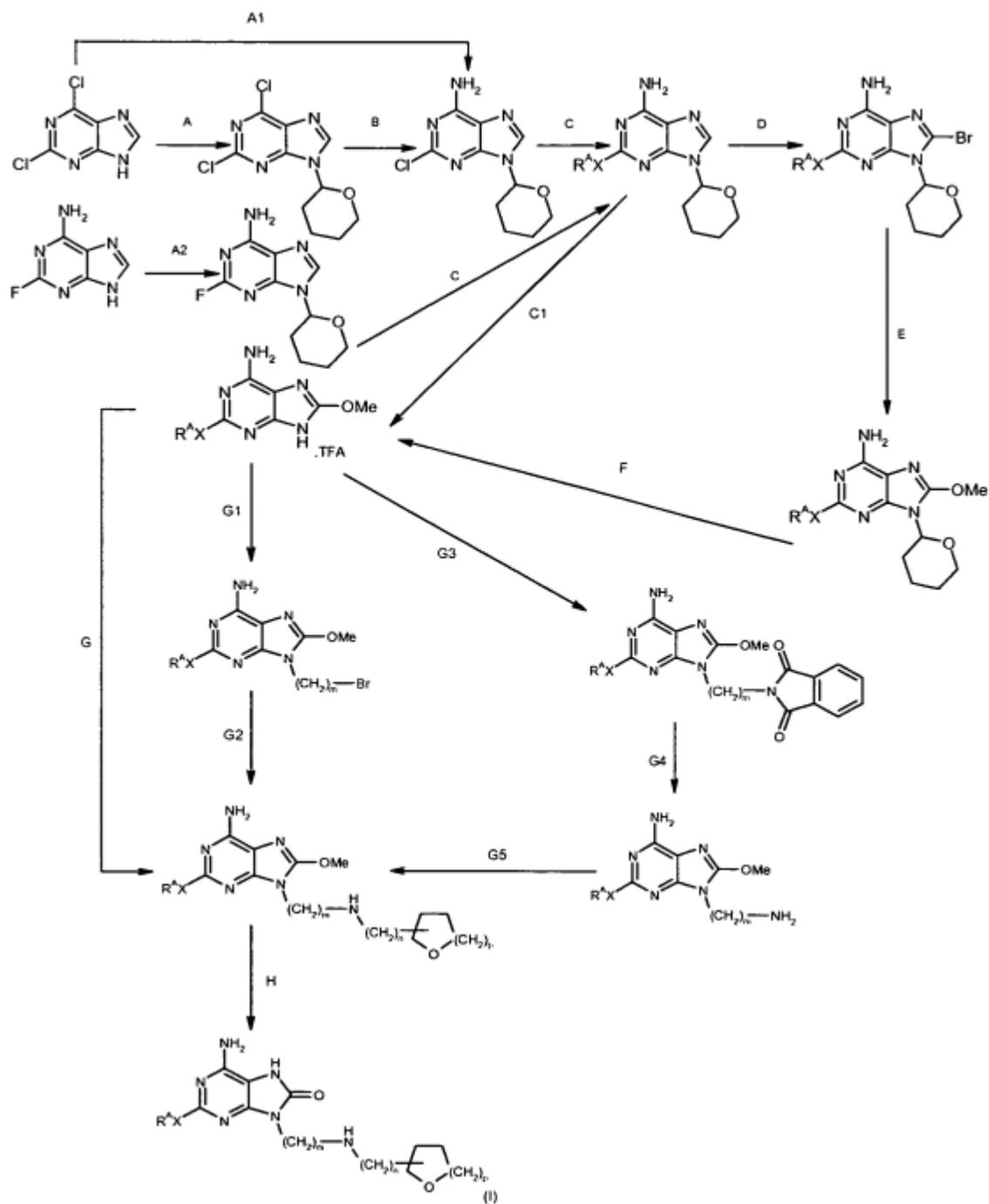
DCM	Diclorometano
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
45 Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
h	horas
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento

	ISCO Companion	Equipo automatizado de cromatografía ultrarrápida con análisis fraccionado por absorción de UV disponible en Presearch Limited, Basingstoke, Hants., RG24 8PZ, Reino Unido
	MDAP HPLC	HPLC en fase inversa sobre una columna C <sub>18</sub> usando un gradiente de dos disolventes y análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización.
5	MeOH	Metanol
	min	minutos
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	Destilación	Retirada del disolvente a presión reducida
	TBME	Terc-butil metil éter
10	TFA	Ácido trifluoroacético
	iPr	<i>iso</i> -Propilo
	t-Bu	terc-Butilo
	Ms	Mesilo
	Ac	Acetilo
15	n-Bu	n-Butilo
	Ph	Fenilo

Los procedimientos sintéticos que se describen en lo sucesivo en el presente documento se resumen en Esquema 1.

(Continúa en página siguiente)

## Esquema 1



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

- A Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo 50 °C durante 3-6 horas.
- 5 A1 Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo 50 °C durante 1 hora, a continuación amoniaco/ $i$ PrOH, por ejemplo 60 °C durante 4 horas, a continuación añadir y enfriar a temperatura ambiente durante 12-18 horas.
- A2 BSA en MeCN, reflujo, enfriar a 0 °C, a continuación acetato de THP en MeCN, calentar a 10 °C, a continuación  $\text{NaHCO}_3$  (ac.)

- B Amoníaco/PrOH, por ejemplo 50 °C durante 5 horas, a continuación temperatura ambiente durante 12-18 horas, a continuación 50 °C durante 9 horas.
- C Para X = NH (R<sup>A</sup> = alquilo C<sub>1-6</sub>). R<sup>A</sup>NH<sub>2</sub>/etilenglicol por ejemplo 120 °C durante 12-18 horas. Para X = O. R<sup>A</sup>OH (R<sup>A</sup> = alquilo C<sub>1-6</sub>). NaOtBu/dimetoxietano por ejemplo 93-110 °C durante 12-18 horas.
- 5 C1 NBS en CHCl<sub>3</sub> por ejemplo 0-5 °C durante 30 minutos a continuación temperatura ambiente durante 0,5-1 horas, NaOMe/MeOH, por ejemplo 65 °C, 12-18 horas, a continuación TFA/MeOH por ejemplo temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- D NBS en CHCl<sub>3</sub> por ejemplo 0-5 °C durante 30 minutos a continuación temperatura ambiente durante 36-48 horas.
- 10 E NaOMe/MeOH por ejemplo reflujo durante 4-6 horas.
- F TFA/MeOH por ejemplo temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- G K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50 °C, 1 hora a continuación por ejemplo 1,3-dibromopropano, 20 °C durante 40 mins., a continuación amina de fórmula (V) y Et<sub>3</sub>N a t.a., o; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50 °C, 1 hora a continuación por ejemplo 1,3-dibromopropano, 20 °C 40 mins., a continuación amina de fórmula (V) y base de Barton a t.a.
- 15 G1 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, 1,3-dibromopropano, DMF, 50 °C durante una noche.
- G2 Amina de fórmula (V), Et<sub>3</sub>N, DMF, 35-45 °C, durante una noche.
- G3 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, a continuación compuesto de fórmula (X), t.a. durante 10 horas.
- G4 NH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, EtOH, t.a. 10 horas.
- G5 El compuesto de fórmula (VIII), NaBH(OAc)<sub>3</sub>, DCM, t.a. durante 5 horas.
- 20 H HCl/dioxano, a continuación temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmulas (IV), (V), (VIII), (X), (XII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), y (XVIII A) están disponibles en el mercado, por ejemplo en *Sigma-Aldrich, Reino Unido*, o se pueden preparar por analogía con procedimientos conocidos, por ejemplo los que se desvelan en los textos de referencia convencional de metodología sintética tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6<sup>a</sup> Edición (2007), WileyBlackwell, o *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. y Fleming 1., (Eds.), Pergamon Press, 1991).

Ejemplos de otros grupos protectores que se pueden usar en las rutas sintéticas que se describen en el presente documento y los medios para su retirada se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' 4<sup>a</sup> Edición, J. Wiley and Sons, 2006.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos que se han descrito anteriormente en el presente documento, se pueden usar procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo baños de aceite regulados en su temperatura o placas de calentamiento reguladas en su temperatura, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona respectivamente. Se pueden usar procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo extracción a partir de disolventes acuosos o no acuosos. Se pueden usar procedimientos convencionales de secado con disolventes orgánicos, soluciones o extractos, tales como, agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato sódico anhidro, o pasar a través de una placa filtrante hidrófoba. Si fuera necesario, se pueden usar procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en sílice o cromatografía en fase inversa. Se puede realizar cristalización usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol, o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se observará que las temperaturas de los tiempos de reacción específicos se pueden determinar típicamente mediante técnicas de control de la reacción, por ejemplo cromatografía en capa fina y CL-EM.

Cuando sea apropiado, se pueden preparar formas isoméricas individuales de los compuestos de la invención como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como la cristalización fraccionada de derivados diastereoisoméricos o cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC quiral).

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

Los aspectos de la invención se ilustran por referencia a, pero de ningún modo están limitados por, los siguientes Ejemplos.

#### Detalles Experimentales Generales

Los compuestos se nombraron usando el software para nomenclatura química PRO 6.02 de ACD/Name de Advanced Chemistry Developments Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá.

Los detalles experimentales de A-H de sistemas de CLEM tal como se mencionan en el presente documento son como sigue a continuación:

Sistema A

5           Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> de 1,7 µm , 50 mm x 2,1 mm de DI,  
 Caudal: 1 ml/min.  
 Temp: 40 °C  
 Intervalo de detección de UV: de 210 a 350 nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electronebulización  
 10           en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes:   A: ácido fórmico en agua al 0,1 % v/v  
                   B: ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % v/v

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema B

15           Columna: columna Sunfire C<sub>18</sub> de 3,5 µm, 30 mm x 4,6 mm de DI,  
 Caudal: 3mUmin.  
 Temp: 30 °C  
 Intervalo de detección de UV: de 210 a 350 nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electronebulización  
 en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes:   A: solución de ácido fórmico en agua al 0,1 % v/v  
                   B: solución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % v/v

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

Sistema C

20           Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> de 1,7 µm, 50 mm x 2,1 mm de DI,  
 Caudal: 1 ml/min.  
 Temp: 40 °C  
 Intervalo de Detección de UV: de 210 a 350 nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electronebulización  
 25           en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes:   A: bicarbonato amónico 10 mM en agua ajustado pH 10 con solución de amoníaco  
                   B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

30

Sistema D

Columna: columna XBridge C<sub>18</sub> de 3,5 µm, 50 mm x 4,6 mm de DI

Caudal: 3 mUmin.

Temp: 30 °C

5 Intervalo de Detección de UV: de 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

10 Disolventes: A: bicarbonato amónico 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoníaco  
B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	99	1
	0,1	99	1
	4,0	3	97
	5,0	3	97

15 La purificación cromatográfica se realizó típicamente usando cartuchos de gel de sílice rellenos previamente. El Flashmaster II es un sistema de cromatografía ultrarrápida multiusuario automatizado disponible en Argonaut Technologies Ltd, que usa cartuchos (de 2 g a 100 g) de Extracción en Fase Sólida (SPE), de fase normal, desechables. Proporciona mezcla cuaternaria de disolventes en línea para permitir que se ejecuten los procedimientos en gradiente. Las muestras se ponen en cola usando software de libre acceso de funciones múltiples, que gestiona disolventes, caudales, perfil de gradiente y condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable de Knauer y dos colectores de fracciones Gilson FC204 que permiten el corte del pico, recogida y seguimiento automatizado.

20 La retirada de disolventes usando una corriente de nitrógeno se realizó a 30-40 °C sobre un sistema de Purga GreenHouse disponible en Radleys Discovery Technologies Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ. Reino Unido. Se registraron espectros de RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> o en DMSO-d<sub>6</sub> sobre un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o Varian Unity 400 todos funcionando a 400 MHz. El patrón interno usado fue tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl<sub>3</sub> o 2,50 ppm para DMSO-d<sub>6</sub>.

25 La HPLC autopreparativa dirigida por masas se realizó en las condiciones que se proporcionan a continuación. La detección de UV fue un promedio de la señal a partir de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo alternado de exploración .

Procedimiento A:

30 El Procedimiento A se realizó en una columna XBridge C<sub>18</sub> (típicamente 150 mm x 19 mm de d. i. y diámetro del relleno de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

A = bicarbonato amónico acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.

B = acetonitrilo.

Procedimiento B:

35 El Procedimiento B se realizó en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (típicamente 150 mm x 30 mm de d. i. y diámetro del relleno de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua

B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Procedimiento C:

40 El Procedimiento C se realizó en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (típicamente 150 mm x 30 mm de d. i. y diámetro del relleno de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua

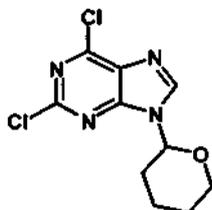
B = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Procedimiento D:

45 El Procedimiento D se realizó en una columna Atlantis C<sub>18</sub> (típicamente 100 mm x 30 mm de d. i. y diámetro del relleno de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

- A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua  
 B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

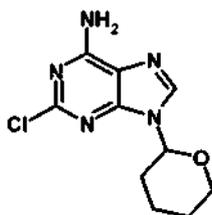
## Ejemplos

**Compuesto Intermedio 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purina**

5

A 2,6-dicloropurina (25,0 g) (disponible en, por ejemplo, *Aldrich, Reino Unido*) se añadió acetato de etilo (260 ml), seguido de ácido *p*-toluenosulfónico (0,253 g). La mezcla se calentó a 50 °C y a continuación se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (16,8 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36,9 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,35 (1 H, s), 5,77 (1 H, dd), 4,20 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

10

**Compuesto Intermedio 2: 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-amina**

15

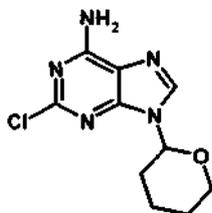
Se calentó 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purina (36,9 g) con amoníaco 2 M en isopropanol (250 ml) a 50 °C durante 5 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió una cantidad adicional de amoníaco 2 M en isopropano (100 ml) para disgregar la torta resultante y la mezcla de reacción se calentó durante 9 horas adicionales hasta que se completó la reacción. A la mezcla de reacción se añadió agua (70 ml) y el sólido de color amarillo se retiró por filtración. El sólido se lavó con alcohol isopropílico:agua (5:1 (v/v), 60 ml) y a continuación se secó al aire con succión dando una primera cosecha. El filtrado se volvió a filtrar después de reposar durante una noche para aislar el precipitado y ambos sólidos se secaron *al vacío*. La primera cosecha era pura, mostrando el segundo material de cosecha una impureza muy minoritaria (señal ancha aislada a 3,5 ppm no observada en la primera cosecha) pero por lo demás era idéntica. Primera cosecha de sólidos (28,4 g), segunda cosecha de sólidos (3,42 g).

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (1 H, s), 5,98 (2H, s ancho), 5,70 (1 H, dd), 4,16 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 2,15-1,60 (6H, m que se solapa).

**Compuesto Intermedio 2 (procedimiento alternativo): 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-amina**

25



30

A una solución de 2,6-dicloropurina (25 g) (disponible en, por ejemplo, *Aldrich, Reino Unido*) en acetato de etilo seco (200 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (235 mg). La reacción se calentó a 50 °C y se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (18,1 ml) de una vez. La reacción se dejó en agitación a 50 °C durante 1 hora y el disolvente se retiró a presión reducida. Esto produjo un sólido de color amarillo. Una suspensión de este sólido (~ 36 g) en amoníaco 2,0 M en isopropanol (460 ml) se calentó en nitrógeno a 60 °C durante 4 horas con un condensador unido. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se dejó enfriar durante una noche. El precipitado se filtró y se secó en un evaporador giratorio (60 °C) durante 30 minutos proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de

color blanquecino, 31 g (93 %, 2 etapas).

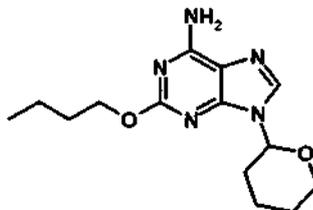
EM calc. para  $(C_{10}H_{12}ClN_5O)^+$  = 254, 256

EM encontrado (electronebulización):  $(M)^+$  = 254, 256 (3:1)

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\delta$  8,43 (1 H, s), 7,82 (2H, s), 5,55 (1 H, dd), 4,00 (1 H, m), 3,69 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 1,95 (2H, m), 1,74 (1 H, m), 1,56 (2H, m).

5

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



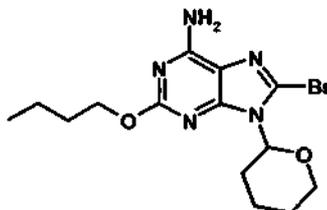
A butan-1-ol (76 ml) se añadió en porciones terc-butóxido sódico (15,2 g) (Nota: la mezcla de reacción se pone caliente). Lo anterior se agitó hasta homogeneidad (- 15 min) antes de añadir a continuación 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10,0 g) a la solución resultante de color amarillo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante una noche. La mezcla de reacción se destiló para retirar tanto butan-1-ol como fuera posible antes de repartirla entre éter dietílico y agua. La fase de éter dietílico se separó y la acuosa se volvió a extraer adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (anhidro). El sulfato de magnesio se retiró por filtración y el filtrado se destiló dando un aceite viscoso de color marrón que se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 veces) y se colocó a alto vacío durante una noche, se transfirió a un nuevo matraz con diclorometano y se destiló, colocado a alto vacío dando el compuesto del título en forma de un cristal de color marrón (9,45 g). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 7,85 (1 H, s), 5,92 (2H, s ancho), 5,64 (1 H, d), 4,32 (2H, t), 4,14 (1 H, m), 3,75 (1 H, m), 2,10-1,95 (3H, m que se solapa), 1,81-1,58 (5H, m que se solapa), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

10

15

20

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

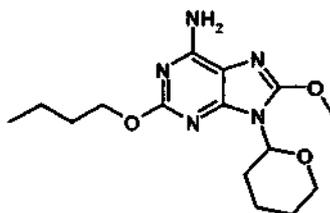


Se disolvió 2-(butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (9,45 g) en cloroformo (50 ml) y se enfrió a 0 °C (baño con hielo). A esta solución se añadió N-bromosuccinimida (6,07 g) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 3 °C. Esto dio una solución de color verde oscuro, se agitó a 2,5 °C durante 30 minutos antes de permitir el calentamiento a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se lavó a continuación con agua (100 ml, dos veces). La fase orgánica se secó/separó usando una placa filtrante hidrófoba y se evaporó dando una goma de color marrón oscuro que se purificó por cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución por gradiente de un 0-50 % de acetato de etilo:ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (8,37 g). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 5,61 (1 H, dd), 5,49 (2H, s ancho), 4,32 (2H, m), 4,17 (1 H, m), 3,71 (1 H, m), 3,04 (1 H, m), 2,11 (1 H, d ancho), 1,89-1,45 (6H, m que se solapa), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

25

30

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



35

Se calentó 8-bromo-2-(butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (8,37 g) a reflujo con metóxido sódico al

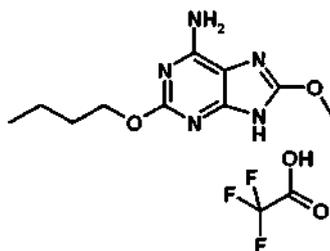
25 % en metanol (14,4 ml) y metanol (65 ml) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y se repitió la extracción en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (dos veces). La fase orgánica se pasó a través de una placa filtrante hidrófoba después de separar la fase acuosa y se evaporó dando una goma de color marrón claro que se puso a alto vacío dando una espuma (7,52 g) que se colapsó formando una goma (7,34 g) a presión ambiente y se solidificó durante una noche dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

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

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

10 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 5,50 (1 H, dd), 5,17 (2H, s ancho), 4,29 (2H, t), 4,12 (3H, s y 1 H, m), 3,70 (1 H, m), 2,77 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,82-1,63 (6H, m que se solapa), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

**Compuesto Intermedio 6: Sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina**



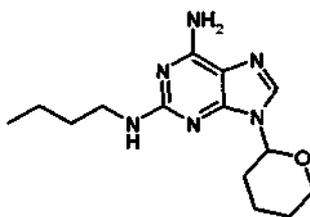
15 A una solución de 2-(butoxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,34 g) en metanol (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana dando una suspensión. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen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

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

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

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

**Compuesto Intermedio 7:  $N^2$ -Butil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2,6-diamina**



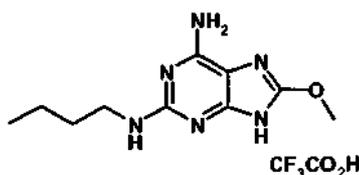
30 A una solución de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10 g) en etilenglicol seco (50 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butilamina (16 ml) de una vez. La reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente,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

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

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

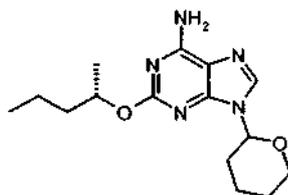
RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\delta$  7,8 (1 H, s), 6,6 (2H, s), 6,2 (1 H, t), 5,4 (1 H, dd), 4,0 (1 H, m), 3,6 (1 H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1 H, m), 1,9 (1 H, m), 1,8 (1 H, m), 1,7 (1 H, m), 1,5 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, t).

**Compuesto Intermedio 8: Sal del ácido trifluoroacético de  $N^2$ -Butil-8-metoxi-9H-purina-2,6-diamina**



5 A una solución de *N*<sup>2</sup>-butil-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina-2,6-diamina en bruto (~ 10,2 g) en cloroformo seco (100 ml) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (6,3 g) en porciones durante 5 minutos. Se dejó que la solución oscura se agitara a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una placa filtrante hidrófoba y se concentró *al vacío*. Esto proporcionó un sólido de color beige que se disolvió en metanol seco (100 ml) y a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió solución de metóxido sódico (en metanol al 25 % en peso, 24 ml) de una sola vez. La reacción se calentó a 65 °C, con un condensador unido, durante una noche. La reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo resultante de color naranja se recogió en acetato de etilo (150 ml) y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *al vacío*. A este material en metanol seco (70 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (7 ml) de una sola vez. La reacción se agitó durante 30 horas y se concentró al vacío dando un sólido de color pardo oscuro. Esto se recogió en éter dietílico (20 ml) y se trituró. El sólido se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (3,3 g, 35 %, 4 etapas).  
 10  
 15 EM calc. para (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O)<sup>+</sup> = 236  
 EM encontrado (electronebulización): (M+H)<sup>+</sup> = 237  
 RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 13,3-12,3 (1 H, m a.), 8,6-7,3 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,28 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,33 (2H, m), 0,89 (3H, t) (los protones intercambiables restantes no quedan claros).

#### Compuesto Intermedio 9: 2-[[[1*S*]-1-Metilbutiloxi]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



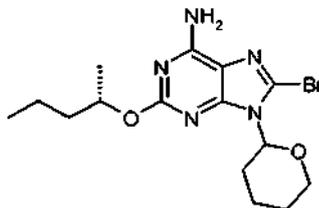
20  
Procedimiento A  
 Se añadió t-butoxido sódico (48,5 g, 505 mmol) en porciones a (*S*)-2-pentanol (disponible en, por ejemplo, *Julich Chiral Solutions, Alemania*) (185 ml) a temperatura ambiente y se agitó hasta homogeneidad (Nota: la reacción es exotérmica). 2-Cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (32 g, 126 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 72 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro sódico saturado (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con éter y el material sólido se filtró. El precipitado se volvió a lavar con éter y los filtrados se combinaron y se evaporó. El material en bruto (aprox. 30 g) se disolvió en DMSO:metanol (1:1) y se purificó por cromatografía sobre una columna (C<sub>18</sub>) en fase inversa (330 g) usando un gradiente de acetonitrilo al 25-65 % (+ TFA al 0,1 %) -agua (+ TFA al 0,1 %) de 8 volúmenes de columna, las fracciones se neutralizaron inmediatamente con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se repartieron entre diclorometano y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó por paso a través de una placa filtrante hidrófoba, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título en forma de una espuma de color crema pálido (14,97 g).  
 35 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 2,21 min; MH<sup>+</sup> 306.

#### Procedimiento B

40 Se añadió t-butoxido sódico (206 g, 2,144 mol) a (*S*)-2-pentanol (disponible en, por ejemplo, *Julich Chiral Solutions, Alemania*) (720 ml, 6,58 mol) en un matraz de fondo redondo de 2 l. La mezcla se agitó y 50 °C hasta que todo el t-butoxido sódico se había disuelto. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (130 g, 548 mmol) se añadió a continuación en porciones durante 5 minutos. Después de 3 horas, el análisis por CLEM indicó el consumo total del material de partida y la mezcla se vertió en hielo/agua (3 l) y después se extrajo con metil t-butil éter. Esto dio como resultado la formación de una emulsión y la mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se trató a continuación con NaCl sólido y a continuación se volvió a extraer con metil t-butil éter. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color marrón pálido (158,59 g).  
 45

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,65$  min;  $MH^+ 306$ .

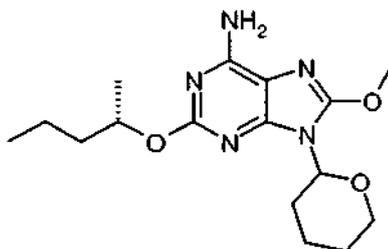
**Compuesto Intermedio 10: 8-Bromo-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina**



5 Se añadió en porciones durante 5 min N-bromosuccinimida (12,16 g, 68,3 mmol) a una solución agitada de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (14,9 g, 48,8 mmol) en cloroformo (80 ml) a  $< 5$  °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a  $< 5$  °C durante 5 horas, a continuación se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (80 ml) a continuación con agua (80 ml) y el disolvente se retiró. La espuma residual se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) a continuación con salmuera (50 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una placa filtrante hidrófoba, y el disolvente se retiró *al vacío* proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja (18,5 g).

10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,06$  min;  $MH^+ 384/386$ .

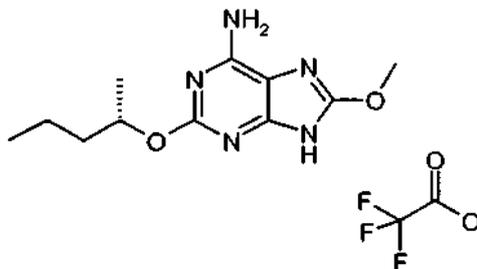
**Compuesto Intermedio 11: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina**



15 Se disolvió 8-bromo-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,1 g, 18,48 mmol) en metanol anhidro (70 ml) y una solución de metóxido sódico (25 %) en metanol (8 ml) se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a reflujo a 90 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metóxido sódico adicional en metanol (solución al 25 %, 3 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante un periodo adicional de 16 horas. Una porción adicional de metóxido sódico en metanol (solución al 25 %, 5 ml) se añadió y la reacción se agitó a 90 °C durante un periodo adicional de 7 horas. El disolvente se retiró en el evaporador giratorio y el producto en bruto se repartió entre EtOAc (75 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml). El disolvente se retiró en el evaporador giratorio para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja pálido (6 g).

20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,08$  min;  $MH^+ 336$ .

25 **Compuesto Intermedio 12: Trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina**

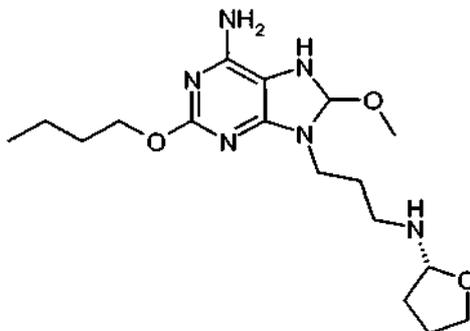


30 Se disolvió 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6 g, 17,89 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20,67 ml, 268 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 72 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró *al vacío*, y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se destiló y el residuo se lavó con acetato de etilo. Los residuos sólidos combinados se secaron en el horno de vacío durante 2 horas dando el compuesto del título en forma de un sólido de

color blanquecino (5,3 g).

CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+$  252.

5 **Compuesto Intermedio 13: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(2*R*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-8,9-dihidro-7*H*-purin-6-amina**

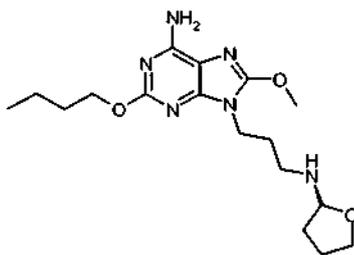


10 Se agitó trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina (70 mg, 0,199 mmol) con  $K_2CO_3$  (68,9 mg, 0,498 mmol) en DMF (1 ml) durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió 1,3-dibromopropano (0,020 ml, 0,199 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 40 mins. Se agitó clorhidrato de (3*S*)-tetrahidro-3-furanamina (49,3 mg, 0,399 mmol) con solución acuosa de NaOH (0,996 ml, 1,993 mmol) durante 5 min, se añadió DCM, (2 x 3 ml) y la mezcla se pasó a través de un cartucho de separación de fases. El disolvente se retiró en condiciones suaves por evaporación rotatoria. La base libre se añadió a la mezcla de reacción seguido de trietilamina (0,056 ml, 0,399 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se agitó clorhidrato de (3*S*)-tetrahidro-3-furanamina (49,3 mg, 0,399 mmol) con NaOH (0,996 ml, 1,993 mmol) durante 5 mins., se añadió DCM (2 x 3 ml), y la mezcla se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se añadió directamente a la mezcla de reacción. Se añadió trietilamina (0,056 ml, 0,399 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 5 ml) a través de una placa filtrante hidrófoba. El disolvente se retiró mediante purga con nitrógeno. Las muestras se disolvieron en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se purificaron por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó con una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg).

15

20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,14$  min;  $MH^+$  365.

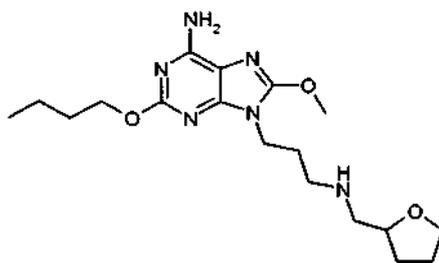
**Compuesto Intermedio 14: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(2*S*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-9*H*-purin-6-amina**



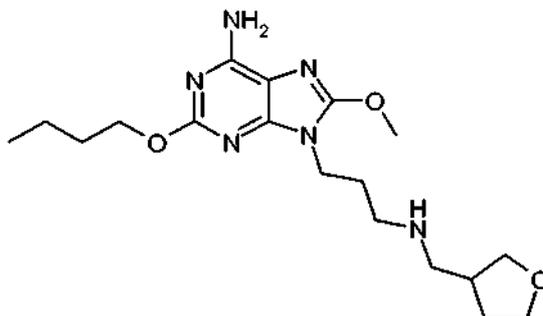
25 Se agitó trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina (100 mg, 0,285 mmol) y  $K_2CO_3$  (98 mg, 0,712 mmol) en DMF (2 ml) a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se añadió 1,3-dibromopropano (0,029 ml, 0,285 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 mins. Se agitaron clorhidrato de (3*R*)-tetrahidro-3-furanamina (35,2 mg, 0,285 mmol) y  $N''$ -(1,1-dimetiletil)- $N,N,N',N'$ -tetrametilguanidina (146 mg, 0,854 mmol) en 1 ml de DMF a 20 °C durante 40 mins. La mezcla resultante de la supuesta base libre se añadió al primer recipiente de reacción y la mezcla se agitó durante 16 horas a 20 °C. Se añadieron a la mezcla agua (2 ml) y salmuera (2 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 5 ml) usando un cartucho de separación hidrofóbica y el disolvente se retiró en la unidad de purga con  $N_2$ . La muestra se disolvió en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó con una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg).

30

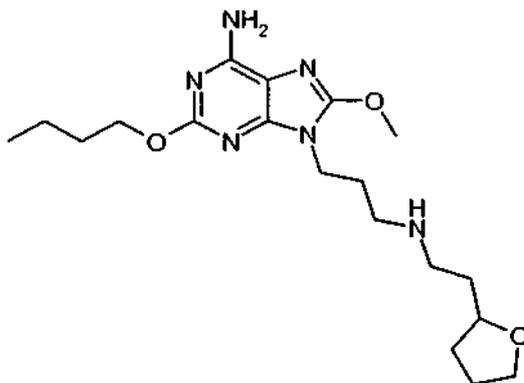
35 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,15$  min;  $MH^+$  365.

**Compuesto Intermedio 15: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina**

- 5 Se agitó trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (70 mg, 0,2 mmol) y  $K_2CO_3$  (68,8 mg, 0,050 mmol) en DMF (2 ml) a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se añadió 1,3-dibromopropano (0,020 ml, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 mins. (Tetrahidro-2-furanilmetil)amina (0,41 ml, 0,2 mmol) y trietilamina (0,056 ml, 0,4 mmol) en DMF(1 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla agua (2 ml) y salmuera (2 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 5 ml) usando un cartucho de separación hidrofóbica y el disolvente se retiró en la unidad de purga con  $N_2$ . La muestra se disolvió en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó con una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg).  
 10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,35$  min;  $MH^+ 379$ .

**Compuesto Intermedio 16: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-3-furanilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina**

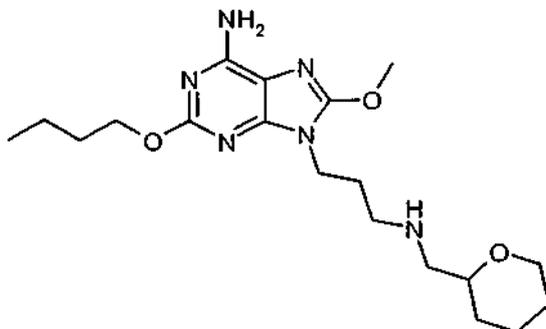
- Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 14 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y clorhidrato de (tetrahidro-3-furanilmetil)amina.  
 20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,24$  min;  $MH^+ 379$ .

**Compuesto Intermedio 17: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-9H-purin-6-amina**

- Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(tetrahidro-2-furanil)etanamina.  
 25

CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  min;  $\text{MH}^+ 393$ .

**Compuesto Intermedio 18: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina**

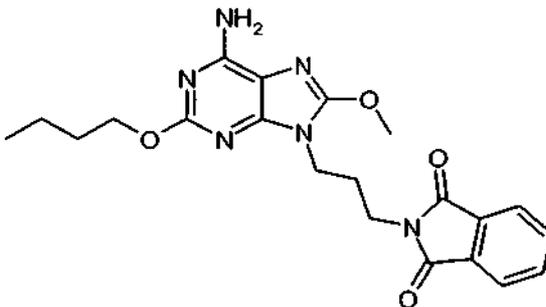


5

Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 14 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y clorhidrato de (tetrahidro-2H-pirani-2-ilmetil)amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,55$  min;  $\text{MH}^+ 393$ .

10 **Compuesto Intermedio 19: 2-{3-[6-Amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona**



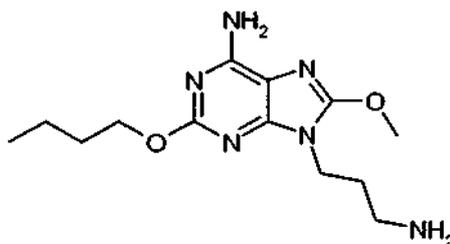
15

Se disolvió en DMF (100 ml) 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (7,5 g, 31,6 mmol) y se añadió carbonato potásico (4,37 g, 31,6 mmol). Después de haber agitado la suspensión a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió 2-(3-bromopropil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (8,00 g, 29,8 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó. El material en bruto se recrystalizó en EtOAc/éter dietílico dando el compuesto del título en tres lotes diferentes (2,02 g), (2,44 g) y (1,60 g).

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 2,16$  min;  $\text{MH}^+ 425$ .

20

**Compuesto Intermedio 20: 9-(3-Aminopropil)-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina**

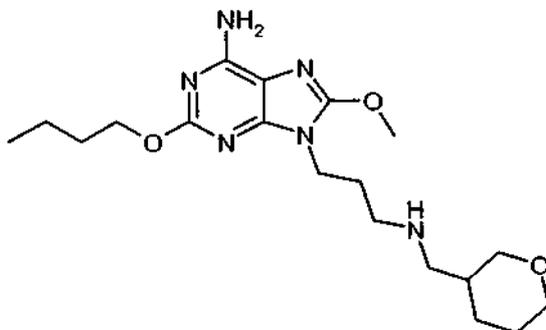


25

Se disolvió en etanol (60 ml) 2-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (6,06 g, 14,2 mmol) y se añadió monohidrato de hidrazina (6,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (100 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, y el sólido filtrado se lavó con DCM (10 ml). El filtrado y los lavados se lavaron con agua (50 ml) y se secaron. La solución orgánica se concentró a presión reducida dando el compuesto

del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,74 g).  
 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,10$  min;  $MH^+$  295.

**Compuesto Intermedio 21: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina**



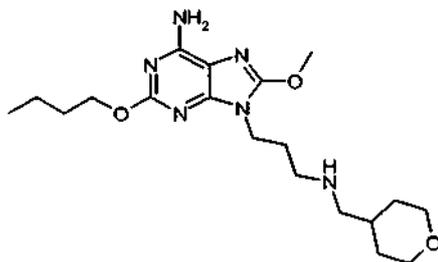
5

Se añadió tetrahidro-2H-pirano-3-carbaldehído (19,39 mg, 0,17 mmol) a 9-(3-aminopropil)-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (50 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml). Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (72,0 mg, 0,34 mmol) y DCM (1 ml) seguido de ácido acético (0,024 ml, 0,425 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se inactivó con  $NaHCO_3$  (5 ml) y se diluyó con DCM (2 ml). La fase orgánica se separó usando una placa filtrante hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La muestra se disolvió en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó con una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg).  
 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,40$  min;  $MH^+$  393.

10

15

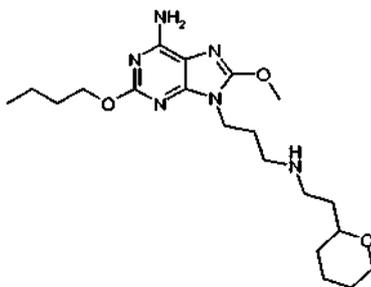
**Compuesto Intermedio 22: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina**



Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y (tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)amino.  
 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,32$  min;  $MH^+$  393.

20

**Compuesto Intermedio 23: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[[2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)etil]amino]propil}-9H-purin-6-amina**

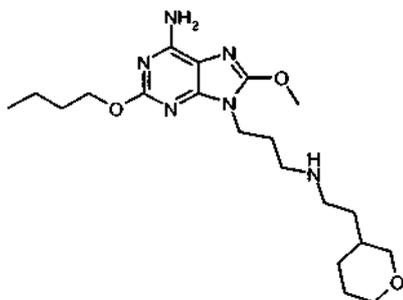


25

Se disolvieron en DMF (2 ml) 2-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (32,8 mg, 0,17 mmol) y 9-(3-aminopropil)-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (50 mg, 0,17 mmol). Se añadió trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 horas. Se añadieron 2-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (32,8 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se separó usando una placa filtrante hidrófoba y el disolvente se retiró en la unidad de purga con nitrógeno. La muestra se disolvió en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se

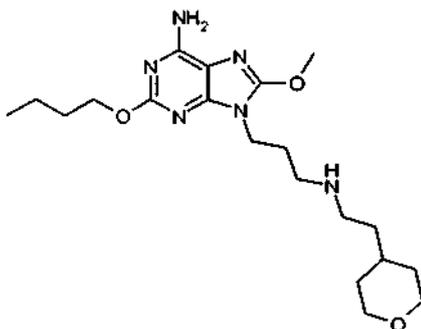
purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó en una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (18 mg).  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,55$  min;  $MH^+$  407.

5 **Compuesto Intermedio 24: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]amino]propil)-9H-purin-6-amina**



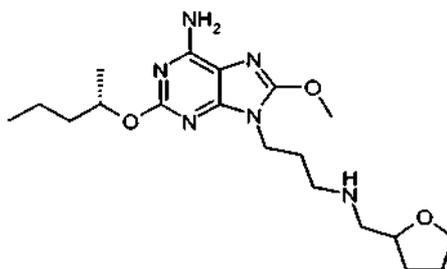
Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 23 a partir de 9-(3-aminopropil)-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-piran. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,42$  min;  $MH^+$  407.

10 **Compuesto Intermedio 25: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]propil)-9H-purin-6-amina**



Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano, y 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iletil)amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,39$  min;  $MH^+$  407.

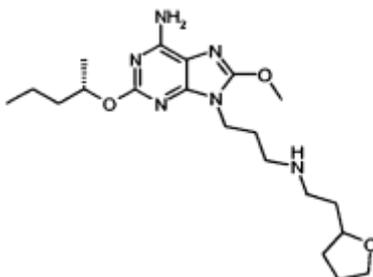
15 **Compuesto Intermedio 26: 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{3-(tetrahydro-2-furanilmetil)aminolpropil}-9H-purin-6-amina**



Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano, y (tetrahydro-2-furanilmetil)amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,98$  min;  $MH^+$  393.

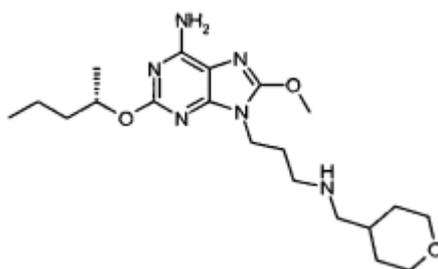
20

**Compuesto Intermedio 27:** 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)]-9H-purin-6-amina



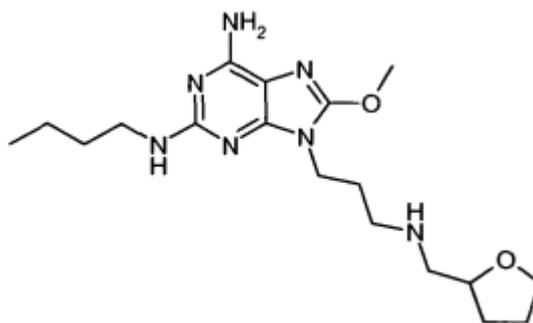
5 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano, y [2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+$  407.

**Compuesto Intermedio 28:** 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(3-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]propil)]-9H-purin-6-amina



10 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano, y (tetrahidro-2H-piran-4ilmetil)amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,97$  min;  $MH^+$  407.

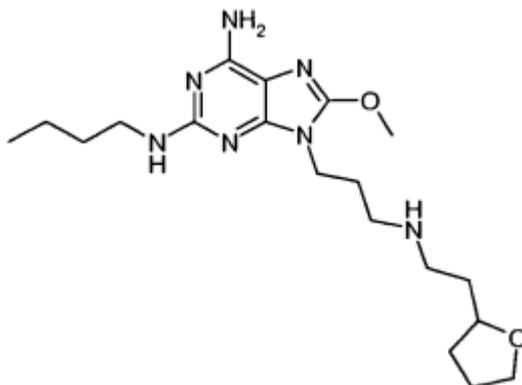
**Compuesto Intermedio 29:** N<sup>2</sup>-Butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]propil)-9H-purina-2,6-diamina



15 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de sal de ácido trifluoroacético de N<sup>2</sup>-butil-8-metoxi-9H-purina-2,6-diamina, 1,3-dibromopropano, y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilet)amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+$  378.

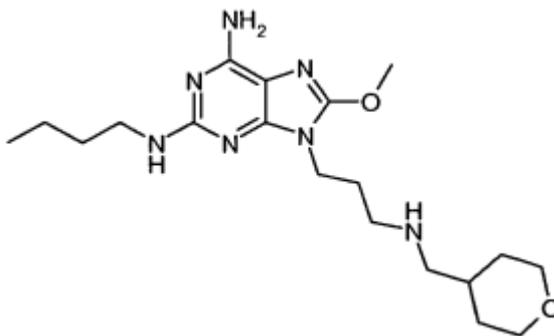
20

**Compuesto Intermedio 30:** *N*<sup>2</sup>-Butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina



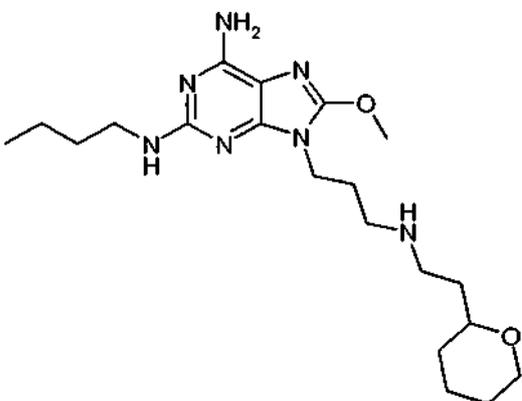
5 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 26 a partir de sal de ácido trifluoroacético de *N*<sup>2</sup>-butil-8-metoxi-9*H*-purina-2,6-diamina, 1,3-dibromopropano, y [2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,9$  min;  $\text{MH}^+$  392.

**Compuesto Intermedio 31:** *N*<sup>2</sup>-Butil-8-(metiloxi)-9-{3-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]propil}-9*H*-purina-2,6-diamina

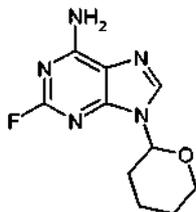


10 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 15 a partir de sal del ácido trifluoroacético de *N*<sup>2</sup>-butil-8-metoxi-9*H*-purina-2,6-diamina, 1,3-dibromopropano, y (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,89$  min;  $\text{MH}^+$  392.

15 **Compuesto Intermedio 32:** *N*<sup>2</sup>-Butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etil]amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina

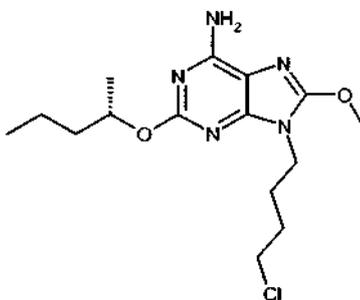


Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 14 a partir de sal de ácido trifluoroacético de *N*<sup>2</sup>-butil-8-metoxi-9*H*-purina-2,6-diamina, 1,3-dibromopropano, y clorhidrato de 2-(tetrahidro-2*H*-piranil-2-ilet)amina.  
CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,98$  min;  $\text{MH}^+$  406.

**Compuesto Intermedio 33: 2-Fluoro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina**

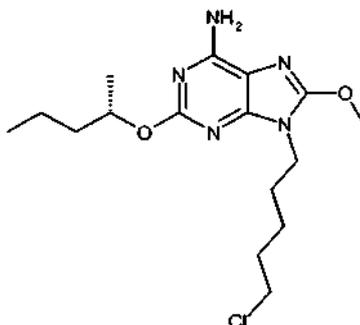
Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (975 ml, 3,988 mol) a una suspensión agitada de 2-fluoro-1H-purin-6-amina (200 g, 1,306 mmol) (disponible en, por ejemplo, *AlliedSignal, Estados Unidos*) en acetonitrilo anhidro (4 l) en un reactor de laboratorio controlado de 10 l y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. El circulador se volvió a programar a continuación y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución de acetato de tetrahidropiraniolo (preparación que se describe en *Tetrahedron Letters* 2006, 47 (27), 47 (41) (282 g, 1,959 mol) en acetonitrilo anhidro (500 ml) se añadió a continuación lentamente mediante un embudo de decantación seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (283 ml, 1,567 mol) gota a gota mediante un embudo de decantación. No se observó exotermia significativa. La temperatura del circulador se volvió a ajustar a 10 °C y la agitación se mantuvo durante 1 hora adicional. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de carbonato sódico 1 M (4 l). Se observó un precipitado sólido y se comprobó que el pH era básico. Se añadió agua adicional a la suspensión (1 l) y después de un periodo de reposo, las fases se separaron con la fase acuosa conteniendo sustancias inorgánicas sólidas significativas. La mayor parte de la fase acuosa y del sólido inorgánico se separó. La fase orgánica aún contenía sólidos significativos y se enfrió a 0 °C con agitación para promover la precipitación adicional. El sólido se volvió a recoger por filtración y el lecho se lavó muy bien con agua, después se secó *al vacío* a 40 °C durante una noche dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (152,8 g).

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 1,71$  min;  $MH^+ = 238$ .

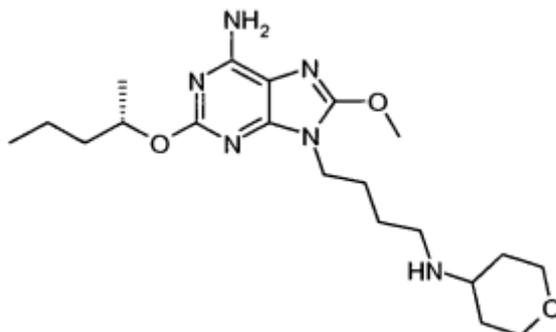
**Compuesto Intermedio 34: 9-(4-Clorobutil)-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina**

Se agitaron en atmósfera de nitrógeno 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (1 g, 2,74 mmol) y carbonato potásico (0,946 g, 6,84 mmol) en DMF (12,5 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,315 ml, 2,74 mmol) y la agitación continuó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió a continuación entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada y se pasaron a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó *al vacío*. El residuo (1,0322 g) se disolvió en diclorometano y se cargó en un cartucho de amino (70 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (667 mg).

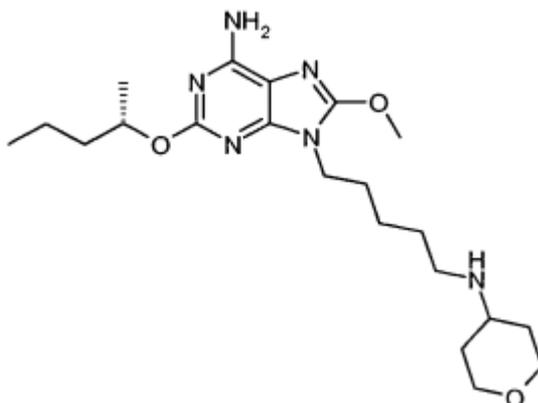
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,01$  min;  $MH^+ = 342/344$ .

**Compuesto Intermedio 35: 9-(5-Cloropentil)-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina**

5 Se agitaron trifluoroacetato de 2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (600 mg, 1,642 mmol) y carbonato potásico (567 mg, 4,11 mmol) a 60 °C en DMF (10 ml) durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente cuando se añadieron 1-bromo-5-cloropentano (0,216 ml, 1,642 mmol) y trietilamina (0,343 ml, 2,464 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna usando el Flashmaster II (cartucho de aminopropilo de 70 g) con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *al vacío* dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (430 mg).  
 10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 4,15$  min;  $MH^+ = 356/358$ .

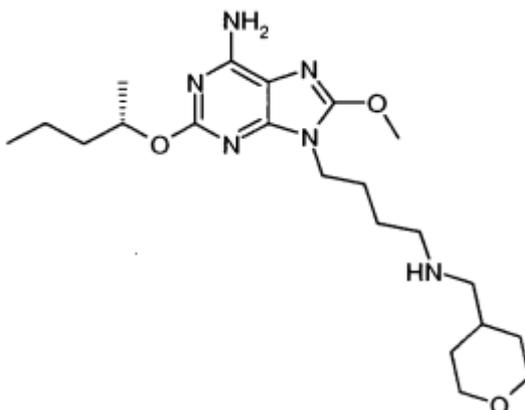
**Compuesto Intermedio 36: 2-[[1S]-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)butil]-9H-purin-6-amina**

15 Se mezcló 9-(4-clorobutil)-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (70 mg, 0,205 mmol) con *N,N*-diisopropiletilamina (0,179 ml, 1,024 mmol), yoduro sódico (30,7 mg, 0,205 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (62,1 mg, 0,614 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche y a continuación se dejó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El acetonitrilo se evaporó en atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso y diclorometano. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó en atmósfera de nitrógeno dando un aceite de color ámbar. Este material se disolvió en DMSO:MeOH a 1:1 (2 x 1 ml) y se purificó en dos inyecciones por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporó en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (30,35 mg).  
 20  
 25 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,36$  min;  $MH^+ 407$ .

**Compuesto Intermedio 37: 2-[[1S]-1-Metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pentil]-9H-purin-6-amina**

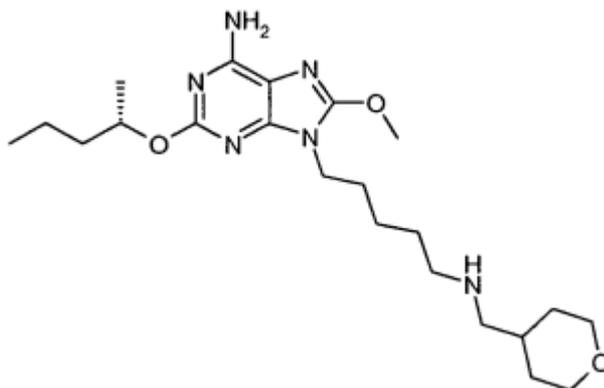
- 5 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 36 a partir de 9-(5-cloropentil)-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y tetrahydro-2H-piran-4-amina pero con calentamiento a 70 °C durante un periodo adicional de 20 horas.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,46$  min;  $MH^+ 421$ .

10 **Compuesto Intermedio 38: 2-[[1S]-1-Metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]butil]-9H-purin-6-amina**



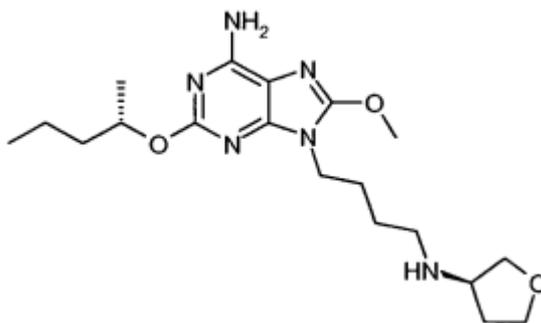
- 15 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 36 a partir de 9-(4-clorobutil)-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y (tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,43$  min;  $MH^+ 421$ .

**Compuesto Intermedio 39:** 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]pentil}-9H-purin-6-amina



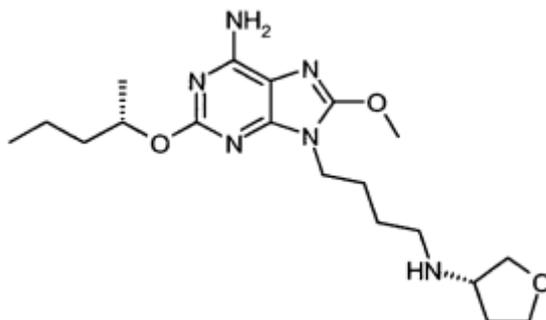
- 5 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 36 a partir de 9-(5-cloropentil)-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amina pero con calentamiento a 70 °C durante un periodo adicional de 20 horas.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,53$  min;  $MH^+$  435.

**Compuesto Intermedio 40:** 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{4-[(3R)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-9H-purin-6-amina

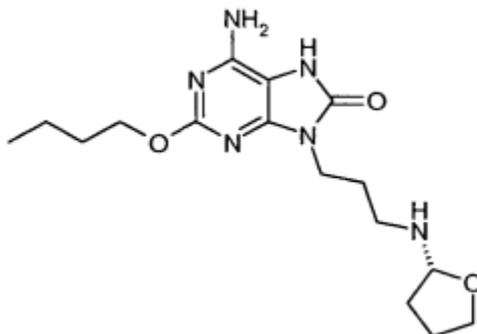


- 15 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 36 a partir de 9-(4-clorobutil)-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y (3R)-tetrahidro-3-furanamina pero con calentamiento a 70 °C durante un periodo adicional de 20 horas.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,32$  min;  $MH^+$  393.

**Compuesto Intermedio 41:** 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{4-[(3S)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-9H-purin-6-amina

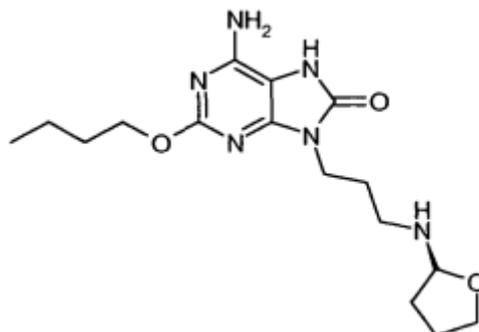


- 20 Preparado de forma similar a la del Compuesto Intermedio 40 a partir de 9-(4-clorobutil)-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y (3S)-tetrahidro-3-furanamina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,33$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 1: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(2*R*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

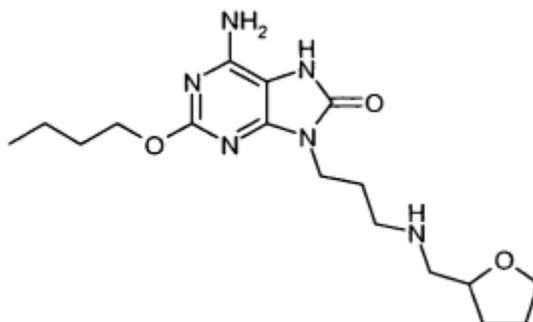
5 Se agitó 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(2*R*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-8,9-dihidro-7*H*-purin-6-amina (3 mg, 8,23  $\mu\text{mol}$ ) con HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,05 ml, 0,2 mmol) en metanol (2 ml) a 40 °C durante 3 horas. El disolvente se destiló usando el aparato para purga de Radleys en una corriente de nitrógeno. La muestra se cargó en metanol y se purificó por SPE (2 g) en un cartucho de aminopropilo ( $\text{NH}_2$ ) usando metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron en una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,8 mg).

CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 1,96 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 351$ .

**10 Ejemplo 2: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(2*S*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

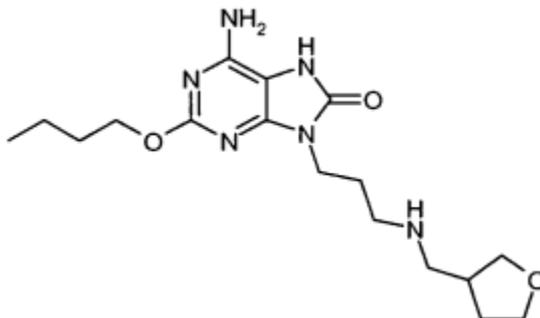
Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(2*S*)-tetrahidro-2-furanilamino]propil}-8,9-dihidro-7*H*-purin-6-amina.

15 CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,77 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 351$ .

**Ejemplo 3: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

20 Preparado de forma similar a la del Ejemplo a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-9*H*-purin-6-amina.

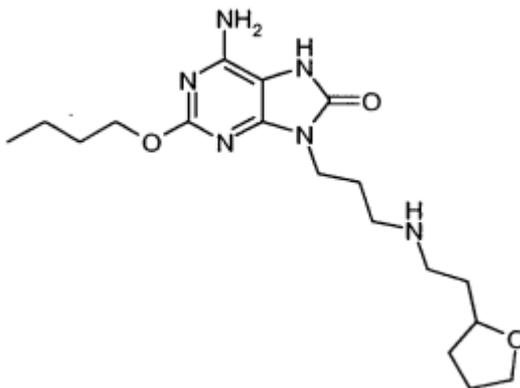
CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,13 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 365$ .

**Ejemplo 4: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-3-furanilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Se agitaron a 20 °C durante 16 horas en metanol (1 ml) 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-3-furanilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina (11 mg, 0,029 mmol) y HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,160 ml, 0,639 mmol).

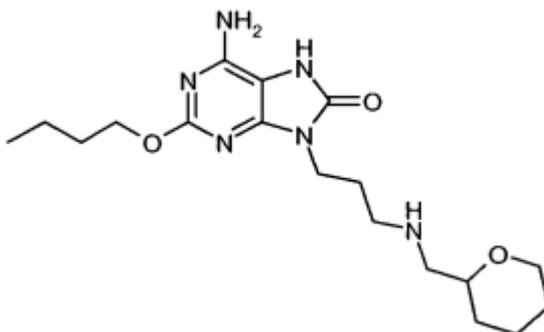
5 El disolvente se retiró mediante purga con N<sub>2</sub>. La muestra se cargó en metanol y se purificó por SPE sobre un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) (2 g) usando metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron en una corriente de nitrógeno dando el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. La muestra se disolvió en MeOH:DMSO a 1:1 (1 ml) y se purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). El disolvente se secó con una corriente de nitrógeno en el aparato de purga de Radleys dando el compuesto del título

10 en forma de un sólido de color blanco (5,6 mg).  
CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,03 min; MH<sup>+</sup> 365.

**Ejemplo 5: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

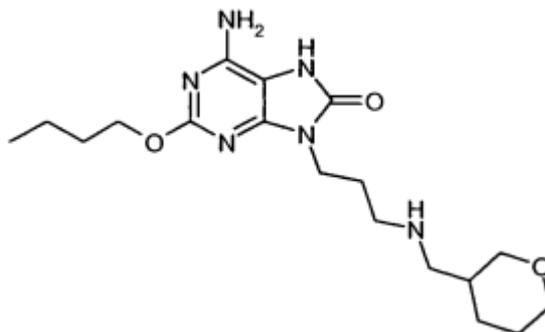
Preparado de forma similar a la del Ejemplo a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil}-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,16 min; MH<sup>+</sup> 379.

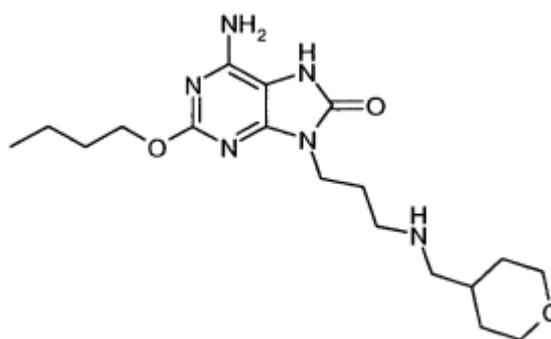
**Ejemplo 6: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado de forma similar a la del Ejemplo 4 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]propil}-9H-purin-6-amina.

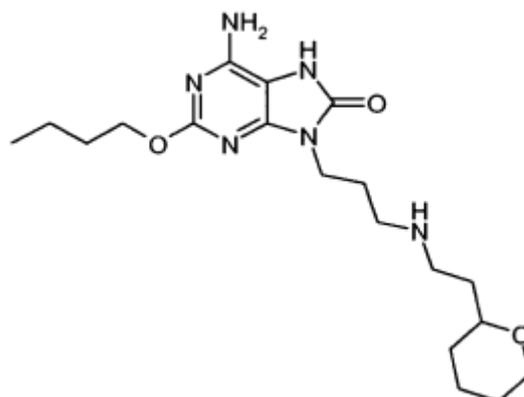
20 CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,29 min; MH<sup>+</sup> 379.

**Ejemplo 7: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

- 5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil)amino]propil}-9*H*-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,15$  min;  $MH^+$  379.

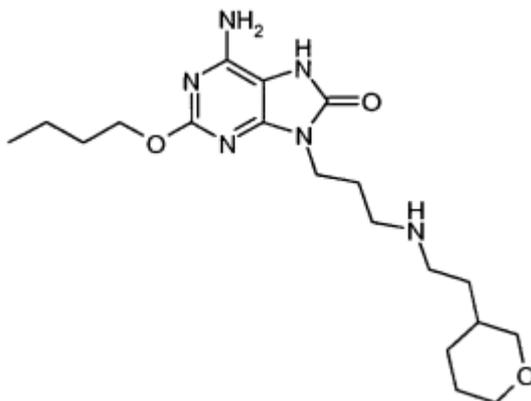
**Ejemplo 8: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]propil}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

- 10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-{3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]propil}-9*H*-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,08$  min;  $MH^+$  379.

**Ejemplo 9: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

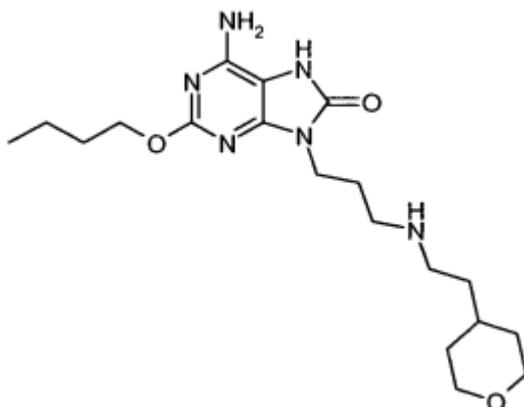
- 15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etil]amino]propil)-9*H*-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,33$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 10: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



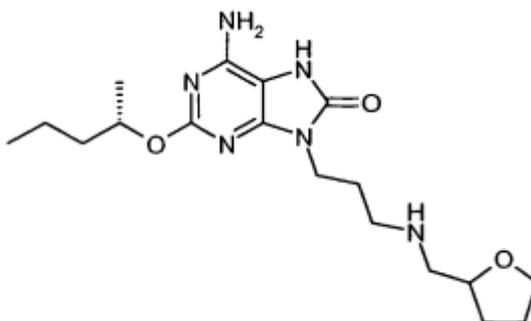
5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil]amino]propil)-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,19$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 11: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

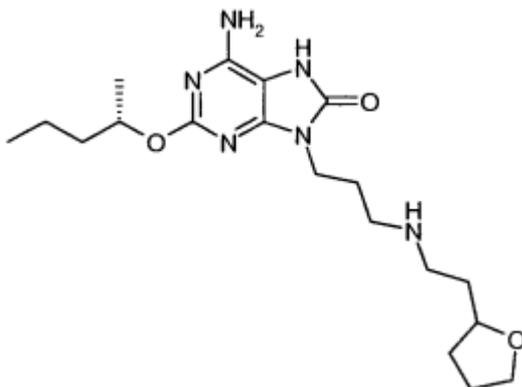


10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]propil)-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,15$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 12: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-(3-[[2-(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

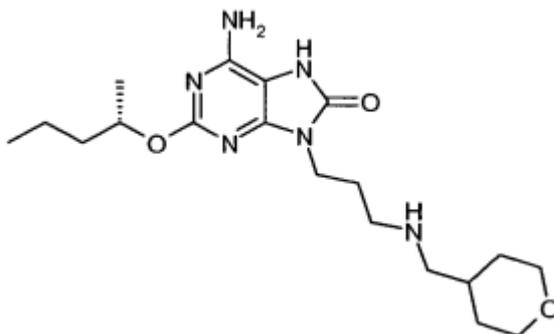


15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 4 a partir de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]propil)-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,27$  min;  $MH^+$  379.

**Ejemplo 13: 6-Amino-2-[[*(1S)*-1-metilbutil]oxi]-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

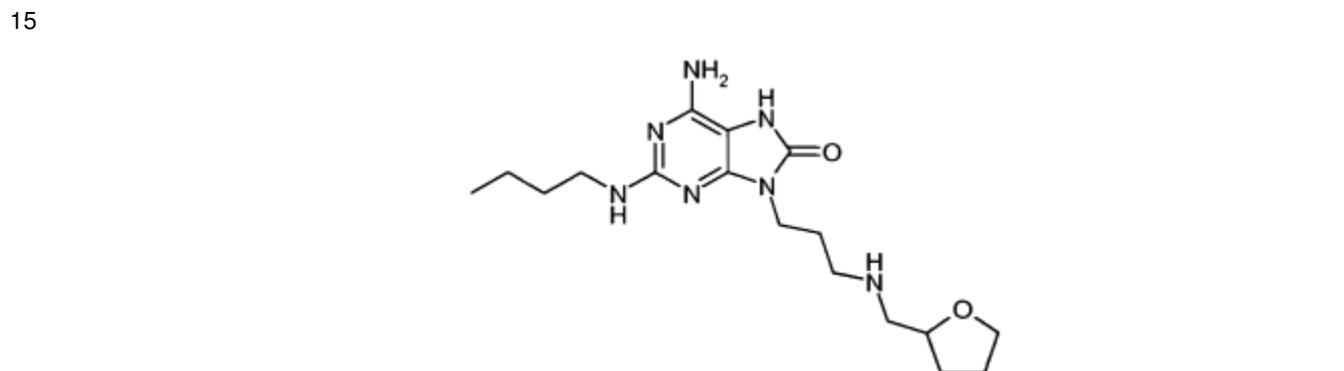
5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 4 a partir de 2-[[*(1S)*-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-9*H*-purin-6-amina.

CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,9$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 14: 6-Amino-2-[[*(1S)*-1-metilbutil]oxi]-9-(3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]propil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

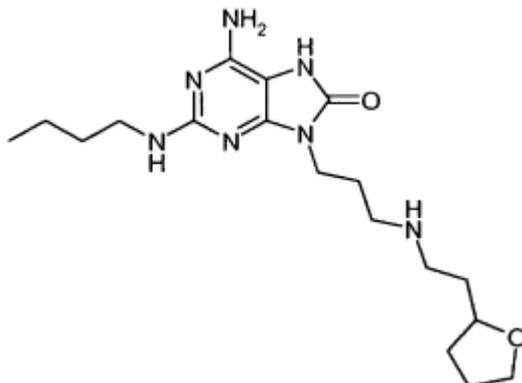
10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-[[*(1S)*-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]propil)-9*H*-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,22$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 15: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

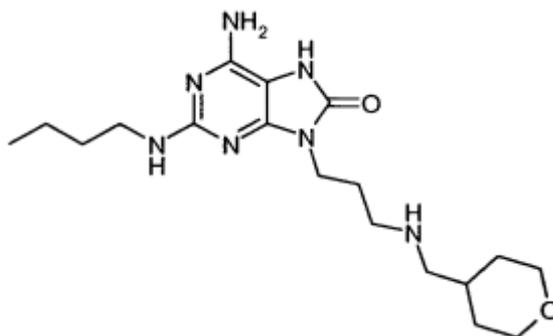
20 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de  $N^2$ -butil-8-(metiloxi)-9-(3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,11$  min;  $MH^+$  364.

**Ejemplo 16: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

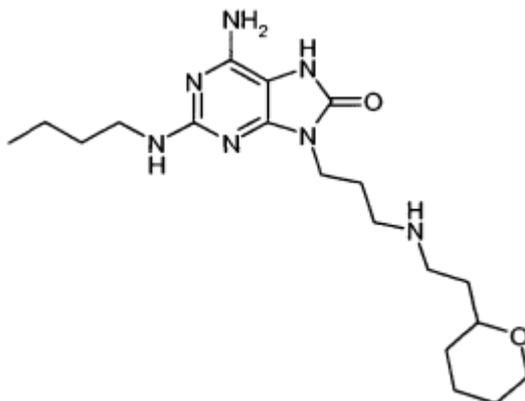
Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de *N*<sup>2</sup>-butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina.

5 CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,14$  min;  $\text{MH}^+ 378$ .

**Ejemplo 17: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(3-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

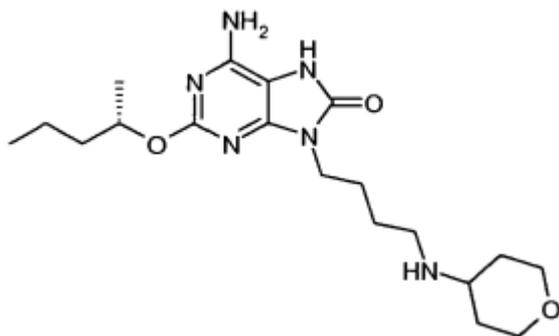
10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de *N*<sup>2</sup>-butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina.

CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,06$  min;  $\text{MH}^+ 378$ .

**Ejemplo 18: 6-Amino-2-(butilamino)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil]amino]propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

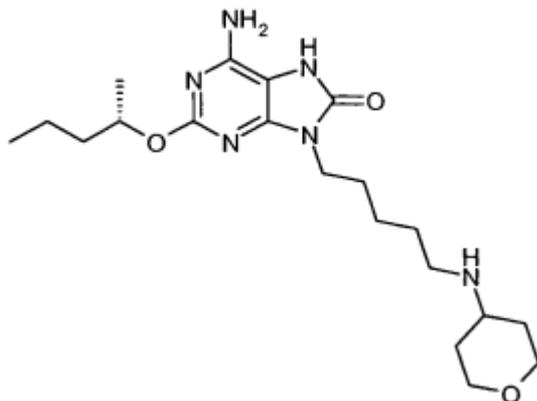
15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 4 a partir de *N*<sup>2</sup>-butil-8-(metiloxi)-9-(3-[[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etil]amino]propil)-9*H*-purina-2,6-diamina.

CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,33$  min;  $\text{MH}^+ 392$ .

**Ejemplo 19: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

5 Se disolvió 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-9H-purin-6-amina (30,35 mg, 0,075 mmol) en metanol (2,0 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,467 ml, 1,866 mmol) y se agitó en un vial cerrado durante el fin de semana. El disolvente se evaporó en atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol y se traspasó a un cartucho de SPE de aminopropilo (2 g, acondicionado previamente con 2 volúmenes de columna de metanol) y se lavó rápidamente con 1 volumen de columna de metanol. El eluyente se evaporó en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (28,34 mg).

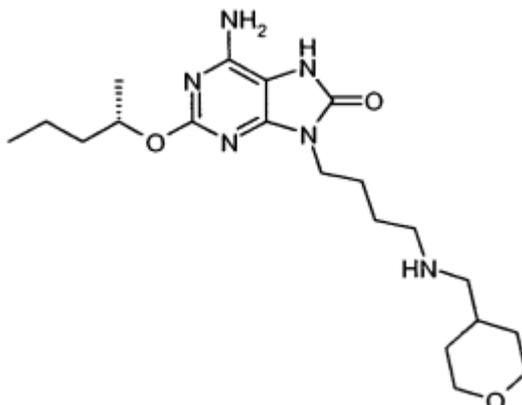
10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,16$  min;  $MH^+$  393.

**Ejemplo 20: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

15 Se agitó 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pentil]-9H-purin-6-amina (35,47 mg, 0,084 mmol) en metanol (2,3 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4 dioxano (0,527 ml, 2,109 mmol). La reacción se agitó en un vial cerrado durante una noche y después se evaporó en atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO:MeOH a 1:1 (1 ml) y se purificó por cromatografía AutoPrep Dirigida por Masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían productos se combinaron y se evaporaron en una unidad de purga con nitrógeno dando el compuesto del título en forma de una goma de color blanquecino (23,28 mg).

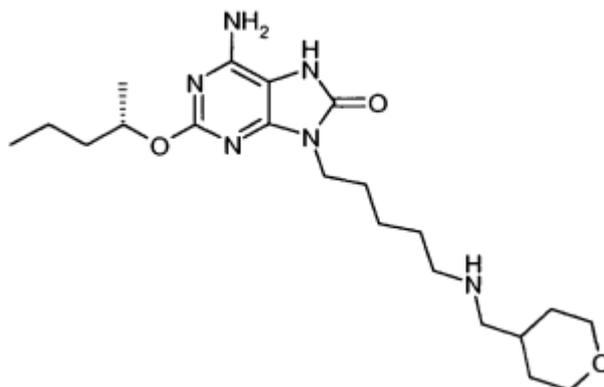
20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,25$  min;  $MH^+$  407.

**Ejemplo 21: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]butil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



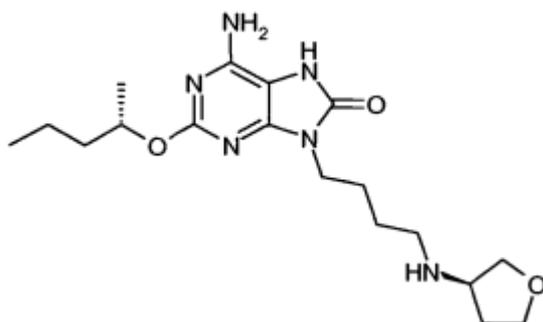
- 5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 19 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]butil}-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,21$  min;  $MH^+$  407.

**Ejemplo 22: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]pentil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



- 10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 20 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]pentil}-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,29$  min;  $MH^+$  421.

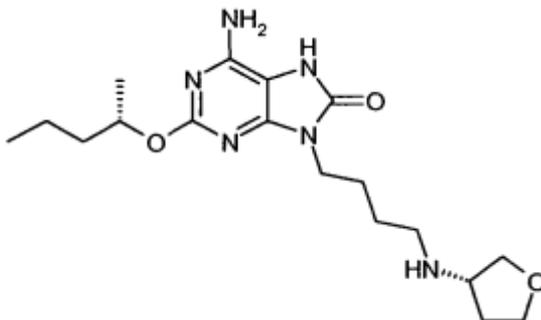
15 **Ejemplo 23: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{4-[(3R)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 20 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{4-[(3R)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,14$  min;  $MH^+ 379$ .

5 **Ejemplo 24: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-{4-[(3S)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 20 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-{4-[(3S)-tetrahidro-3-furanilamino]butil}-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,14$  min;  $MH^+ 379$ .

10 Datos Biológicos

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo para la actividad biológica *in vitro* de acuerdo con los siguientes ensayos, o ensayos similares:

Ensayo para la Inducción de Interferón- $\alpha$  usando Células Mononucleares de Sangre Periférica Humana Crioconservadas (PBMC)

15 Preparación del Compuesto

Los compuestos se disolvieron en DMSO. Se prepararon diluciones en serie con factor de dilución de 2 con DMSO y se dosificaron 0,25  $\mu$ l en placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos.

Preparación de las PBMC

20 Muestras de sangre de hasta 200 ml se obtuvieron a partir de donantes humanos sanos. La sangre entera en volúmenes de 25 ml se cubrió con 15 ml de gradientes de Ficoll en tubos Leucosep, y se centrifugó a 1000 g durante 20 min. Las células en la banda en la superficie de contacto de plasma/histopaque se retiraron cuidadosamente y se lavaron dos veces con PBS (se centrifugó a 400 g durante 5 min para cosechar). El sedimento final se volvió a suspender en medio de congelación (suero inactivado por calor al 90 %, DMSO al 10 %) a una concentración celular de  $4 \times 10^7$  células/ml. Las células resuspendidas se crioconservaron a continuación (congeladas) usando un congelador de velocidad controlada, y se almacenaron a  $-140$  °C hasta 4 meses.

Incubación y Ensayo de Interferón- $\alpha$

30 Inmediatamente antes del ensayo, viales de PBMC crioconservadas (congeladas) se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C. Una dilución a 1:10 de las células en azul de tripano se preparó y se contó. Las PBMC se diluyeron a continuación en medios de crecimiento [RPMI 1640 que contiene suero de ternera fetal al 10 % (Invitrogen), Penicilina + Estreptavidina (Gibco, N° de cat 25030-024, 1:50), L-Glutamina 2 mM, y 1000 unidades/ml de IFN-gamma humano recombinante (Preprotech N° de catálogo 300-02)] hasta una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml, y 50  $\mu$ l/pocillo dosificadas a placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos que contenían 0,25  $\mu$ l de DMSO o compuesto de ensayo en 0,25  $\mu$ l de DMSO. La concentración final superior el compuesto fue por lo general de 50  $\mu$ M o 5  $\mu$ M (para obtener el ajuste de la curva para compuestos altamente activos). Las placas se incubaron durante 24 h a 37 °C en  $CO_2$  al 5 %.

40 Se usó inmunoensayo de isoformas múltiples para cuantificar IFN- $\alpha$  en sobrenadantes de PBMC. Anticuerpo policlonal de conejo frente a IFN- $\alpha$  humano (número de catálogo 31101, Stratech Scientific) se diluyó a 1:10000 en tampón de ensayo (RPMI 1640 que contenían suero de ternera fetal al 10 %, Invitrogen) y se añadieron 20  $\mu$ l a cada pocillo de una placa de 384 pocillos con GAR (revestido de anticuerpo de cabra anti-conejo) con pequeñas salpicaduras individuales con MSD (Meso-Scale Discovery). La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Después de tres lavados con PBS, se añadieron 20  $\mu$ l de sobrenadante celular a cada pocillo de la placa. La placa se incubó a continuación durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Un par de

anticuerpos monoclonales a IFN- $\alpha$  (números de catálogo 21100 y 21112, Stratech Scientific) se marcaron con sulfo-TAG (MSD), diluido a 1:1000 en tampón de ensayo y se añadieron 20  $\mu$ l a cada pocillo de la placa. La placa se incubó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Después de los tres lavados con PBS, se añadieron 30  $\mu$ l de tampón T x2 (MSD) a cada pocillo y la placa se leyó en un lector de placas Sector 6000 de MSD.

Los datos se normalizaron a controles de placas internas de resiquimod 1  $\mu$ M (n = 16) y DMSO (n=16). Los valores de pCE50 se derivaron a partir de ajuste de curva de 4 parámetros con IRLS en ActivityBase, a partir de diluciones en serie con factor de dilución de 2, de 11 puntos de compuestos de ensayo.

#### Resultados

- 10 Los Ejemplos 1 a 24 tuvieron una pCE<sub>50</sub> media > 5, dos Ejemplos 12, 13 y 19 tuvieron una pCE<sub>50</sub> media > 7,0 y los Ejemplos 20 a 24 tuvieron una pCE<sub>50</sub> media > 8,0.

#### Ensayo para la Inducción de Interferón- $\alpha$ y TNF- $\alpha$ usando Células Mononucleares de Sangre Periférica Humana Recién Preparadas (PBMC)

##### Preparación de compuestos

- 15 Se disolvieron compuestos y se diluyeron en serie en DMSO para dar 100x el intervalo de concentración necesaria usando un Biomek 2000. 1  $\mu$ l de compuesto de ensayo se transfirió en placas de cultivo tisular de 96 pocillos usando un Biomek FX. Cada compuesto se sometió a ensayo por duplicado para cada donante. Cada placa contenía una serie de dilución del agonista de TLR7/8 resiquimod como patrón y la Columna 11 contenía 1  $\mu$ l de resiquimod 200  $\mu$ M (dando una concentración final de 2  $\mu$ M, usada para definir la respuesta máxima aproximada a resiquimod).

##### Preparación de las PBMC

- 25 Muestras de sangre a partir de dos donantes humanos se recogieron en heparina sódica (10 U/ml). 25 ml volúmenes de sangre entera se cubrieron con 15 ml de Histopaque en tubos de Leucosep que se centrifugaron a 800 g durante 20 min y la banda en la superficie de contacto de plasma/histopaque se retiró cuidadosamente. Las células recogidas se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 min y el sedimento se volvió a suspender en 10 ml de medios (RPMI 1640 (Baja endotoxina) complementado con suero de ternera fetal al 10 % v/v (FCS, baja endotoxina), 100 U/ml de penicilina G, 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin, L-glutamina 10 mM y 1x de aminoácidos no esenciales). Una dilución a 1:20 de las células se preparó usando azul de tripano y las células se contaron usando un hemocitómetro. Las PBMC se diluyeron para dar una concentración final de  $2 \times 10^6$ /ml y 100  $\mu$ l de esta suspensión de células se añadió a pocillos que contenían 1  $\mu$ l de compuesto de ensayo diluido.

##### Incubación y Ensayos de Interferón- $\alpha$ y TNF- $\alpha$

- 35 Las preparaciones de células se incubaron durante 24 horas (37 °C, 95 % de aire, 5 % de CO<sub>2</sub>) después de lo que una muestra de sobrenadante se retiró usando el Biomek FX y se sometió a ensayo tanto para IFN- $\alpha$  como para TNF- $\alpha$  usando la plataforma para ensayo de electroquimioluminiscencia de MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- $\alpha$  se realizó de la misma forma que la que se ha descrito anteriormente. El ensayo de IFN- $\alpha$  se realizó tal como se indicaba en las instrucciones del kit (Nº de Cat K111 BHB).

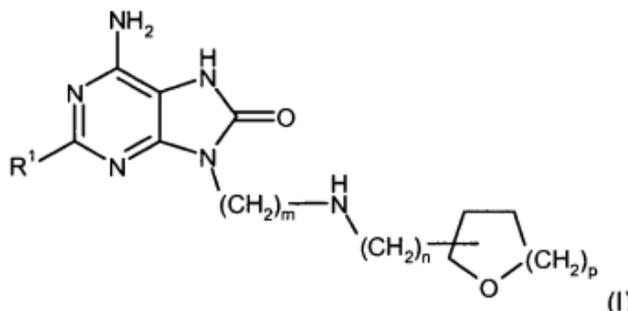
- 40 La citocina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2  $\mu$ M (columna 11). Este porcentaje se representó frente a la concentración de compuestos y la pCE50 para dar respuesta se determinó mediante ajuste de curva por mínimos cuadrados no lineales. Para las respuestas de IFN- $\alpha$  por lo general se seleccionó un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF cuando se obtuvo una respuesta máxima clara (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta) a continuación se generaba normalmente un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no estaba bien definida entonces el ajuste de la curva por lo general se restringía a una respuesta máxima de un 100 % (es decir, a la respuesta de resiquimod 2  $\mu$ M) o a la respuesta de la concentración más elevada sometida a ensayo si ésta era superior a la de la respuesta de resiquimod. Algunas curvas tenían forma de campana para una o ambas citocinas y los datos de citocina en la parte más baja de la pendiente de la respuesta con forma de campana (es decir, las concentraciones por encima de estas que daban la respuesta máxima) por lo general se excluían del ajuste, habitualmente con excepción de la concentración inmediatamente superior a la respuesta del pico. Los ajustes de curvas se concentran de este modo en la parte alta de la pendiente de la curva de respuesta a dosis.

#### Resultados

- 50 Los Ejemplos 3, 5, 8, 9, y 16 mostraron unas pCE<sub>50</sub> medias para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  > 6 y < 5 respectivamente, y los Ejemplos 12, 13, y 14 mostraron unas pCE<sub>50</sub> medias para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  > 7 y < 6 respectivamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que;

- 5        R<sup>1</sup> es alquilamino C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
           m es un número entero que tiene un valor de 3, 4 o 5;  
           n es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;  
           p es un número entero que tiene un valor de 1 o 2;

o una sal del mismo.

- 10      2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es (1S)-1-metilbutil]oxi.  
           3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que n es 0.  
           4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que n es 1.  
           5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que n es 2.  
           6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal del mismo  
 15      seleccionado entre la lista constituida por:

6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[[2-(tetrahidro-2-furanil)etil]amino]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 20      6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
           6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
           6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-[(3R)-tetrahidro-3-furanilamino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,  
           y;  
           6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-[(3S)-tetrahidro-3-furanilamino]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

25      y sales de las mismas.

7. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un agente terapéutico activo.  
 8. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones  
 30      inflamatorias, enfermedades infecciosas, y cáncer.  
 9. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de rinitis alérgica.  
 10. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de asma.  
 35      11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.  
 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que es para administración intranasal o inhalada.