

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 915**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/16** (2006.01)

**C07H 19/16** (2006.01)

**C07H 19/20** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2006 E 06705534 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1897882**

54 Título: **Derivados de purina sustituidos con N<sup>2</sup>-quinolilo o isoquinolilo, su preparación y sus usos**

30 Prioridad:

**16.06.2005 CN 200510026846**

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

**25.02.2015**

73 Titular/es:

**ZHE JIANG MEDECINE CO., LTD. XINCHANG  
PHARMACEUTICAL FACTORY (100.0%)  
NO. 59 EAST JUANCHENG RD. XINCHANG  
ZHEJIANG 312500, CN**

72 Inventor/es:

**WU, ZHANGGUI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 529 915 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 sustituidos con N<sup>2</sup>-quinolilo o isoquinolilo, su preparación y sus usos.

5 La presente invención se refiere a la química farmacéutica, y en particular a derivados de purina sustituidos con N<sup>2</sup>-quinolilo o isoquinolilo, a procesos para su producción, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a métodos para el uso de estos derivados en el tratamiento de cáncer.

10 El cáncer sigue siendo una gran amenaza para la salud humana. La mayoría de los cánceres humanos son causados por factores ambientales y no menos de 5 millones de personas mueren de cáncer cada año en todo el mundo. Aunque existen muchos métodos de tratamiento, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc., el índice curativo es generalmente bajo. Actualmente, el uso de productos farmacéuticos sigue siendo uno de los métodos más eficaces de prevención y tratamiento del cáncer.

15 Se sabe que los derivados de purina o piridina tienen actividades anti-virales o anti-cancerosas, véase, por ejemplo, los documentos EP 173624, EP 253412, EP 353955, WO 9201698 y EP 481214, etc.

20 En los derivados de nucleótidos naturales o sintéticos, la piridina, la purina u otro sustituyente heterocíclico se encuentra en la posición 1 del anillo de sacárido (correspondiente a la posición 2 de un derivado tetrahidrofurano sustituido con hidroxilo). Recientemente se ha publicado que estos compuestos tienen actividades anticancerosas o antivirales.

25 Otro grupo de derivados, los derivados de O<sup>6</sup>-alquil purina, son conocidos por su capacidad para inhibir la actividad de la O<sup>6</sup>-alquilguanina-ADN alquiltransferasa (AGT), mejorando así la eficacia de los agentes alquilantes quimioterapéuticos antitumorales.

30 Aunque el mecanismo de la destrucción de las células cancerosas de la O<sup>6</sup>-metil en la célula deficiente de ATasa no está claro, por lo general, se cree que el mecanismo de la O<sup>6</sup>-cloroetil guanina incluye un intermedio cicloetidina guanina, el cual se entrecruza con la doble cadena de ADN en el residuo citidina. Este enlace puede ser eliminado o prevenirse mediante la descloroetilación mediada por ATasa o la formación de un complejo. Se ha descrito que los métodos para antagonizar la O<sup>6</sup>-alquilguanina-ADN alquil transferasa en células tumorales, por ej., en la patente US-5.091.430 y el documento WO 9113898.

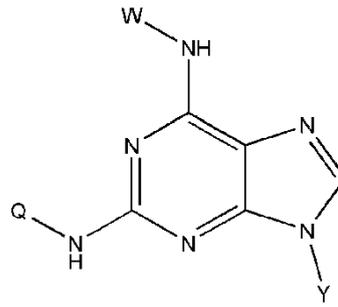
35 Se conocen derivados de purina N<sup>2</sup>-sustituidos. Por ejemplo, los derivados de purina N<sup>6</sup>-disustituidos que pueden ser utilizados para tratar las alergias se describen en la patente US-4.853.386. Los derivados de 6-ciclopropilamino-9H purina se describen en los documentos JP 2003-55377A y JP 2003-119197A, los cuales tienen propiedades antivirales. Los derivados de purina glicosiladas que tienen propiedades antiinflamatorias se describen en J. Org. Chem (2004, 69: 3212-3215). En J. Med. Chem (1984, 27: 175-181) se describen derivados N<sup>2</sup>-butilfenil-2'-desoxipurina que tienen la actividad de inhibir la ADN polimerasa  $\alpha$  eucariota. En Tetrahedron Letters (1998, 39: 1827-1830) se describen derivados de purina 2,6,9-sustituidos. Los compuestos de purina anteriormente mencionados tienen parcialmente la misma o similar estructura que los compuestos de esta invención, pero, sin embargo, ninguno de los compuestos mencionados anteriormente ha demostrado tener actividades anticancerosas o la capacidad de inhibir el crecimiento celular anormal. En consecuencia, existe una necesidad de descubrir fármacos antitumorales que se puedan utilizar como agentes anticancerosos, con baja toxicidad, amplio espectro anticanceroso, elevada actividad anticancerosa y elevada estabilidad.

50 El documento WO 2005/016528 A2 divulga una clase de derivados de purina y usos de estos derivados para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con cSRC, Lck, FGFR3, Flt3, TrkB, Bmx y/o actividad de la quinasa PFGFR $\alpha$ .

La presente invención se refiere a derivados de purina N<sup>2</sup>-sustituidos altamente estables con espectro anticanceroso de baja toxicidad y alta actividad anticancerosa.

55 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la siguiente fórmula A de compuestos de purina sustituidos con N<sup>2</sup>-quinolina o isoquinolina, sus sales o hidratos.

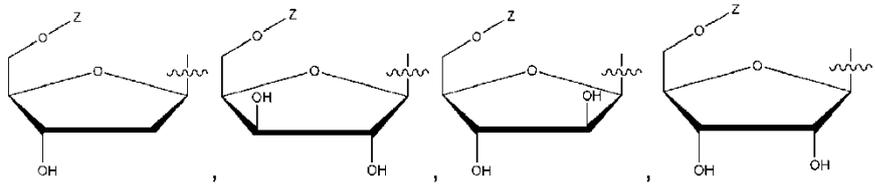
La invención presenta un compuesto que tiene la siguiente fórmula A, sus sales, o hidratos:



(A)

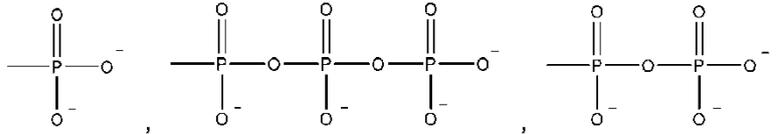
en la que

- 5 Y representa un hidrógeno, o un sacárido farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las siguientes fórmulas:



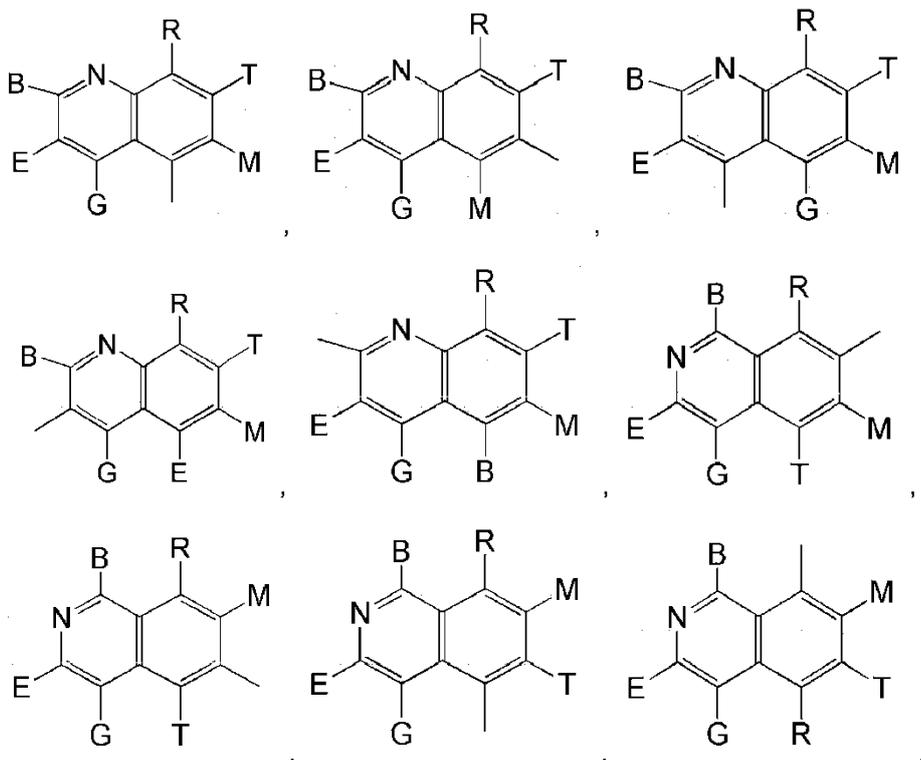
10

Z representa un hidrógeno o un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:

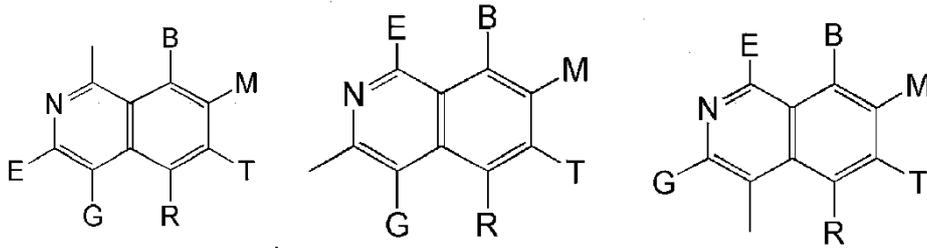


15

Q representa un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



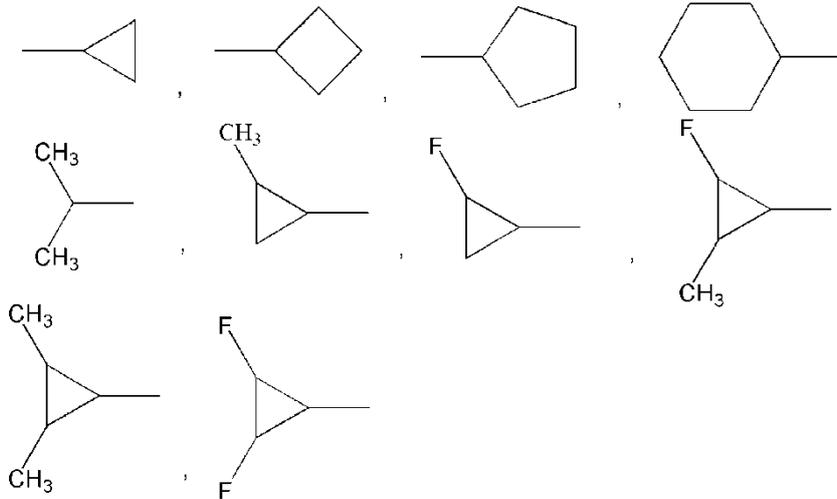
20



B, E, G, R, T, y M representan cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo o haloalquilo C<sub>1-6</sub> de cadena línea o ramificada, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un halógeno, un ciano o un amino y

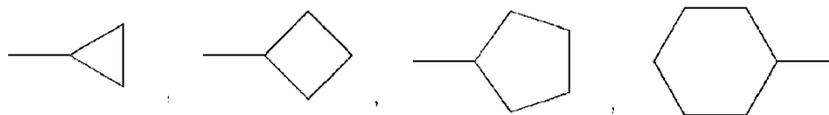
5

W representa un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



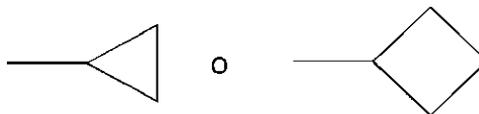
10

Más preferiblemente, W es uno de:



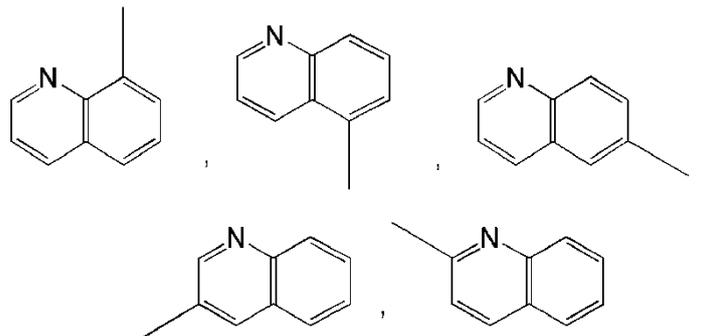
15

Aún más preferiblemente, W representa:



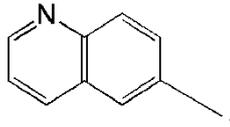
20

En una realización preferida, en el compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula A, Q representa:



25

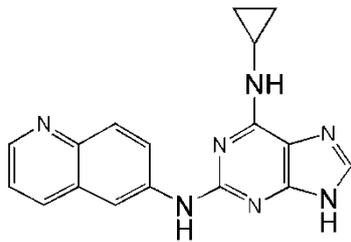
Más preferiblemente, Q representa el grupo siguiente:



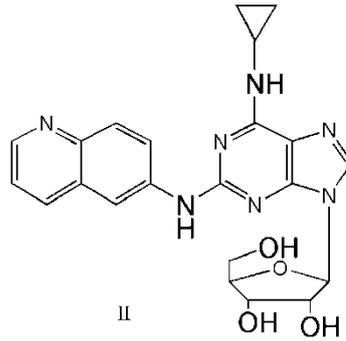
5 En una realización preferida, en el compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula A, el sustituyente B, E, G, R, T o M representa cada uno independientemente un hidrógeno, un flúor, un metilo, un trifluorometilo, un ciano o un amino, especialmente un hidrógeno.

En una realización preferida, en el compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula A, Y es un hidrógeno.

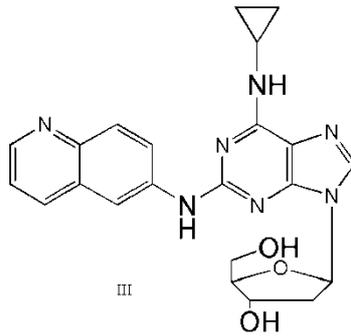
10 Los siguientes compuestos específicos son particularmente preferidos:



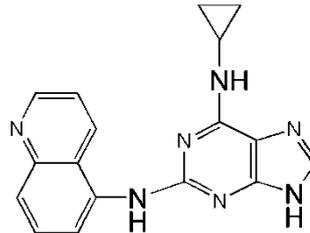
I



II

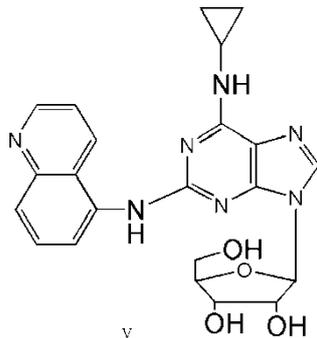


III

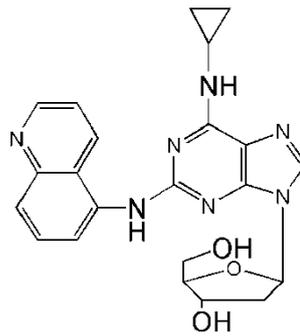


IV

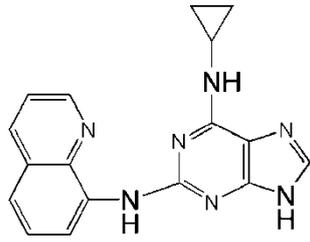
15



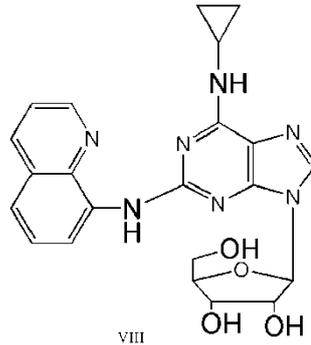
V



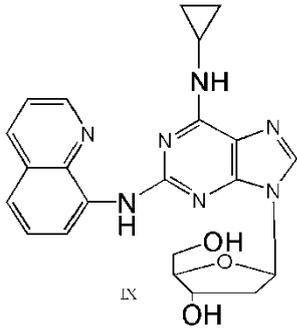
VI



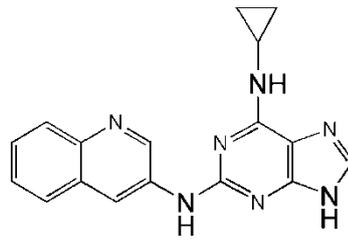
VII



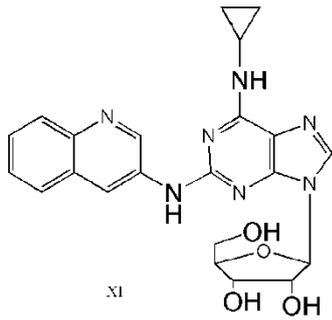
VIII



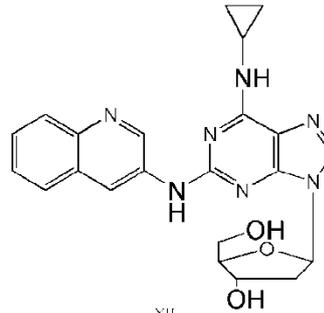
IX



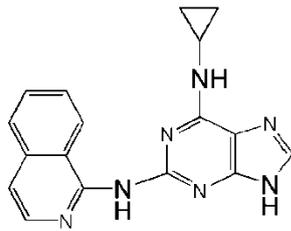
X



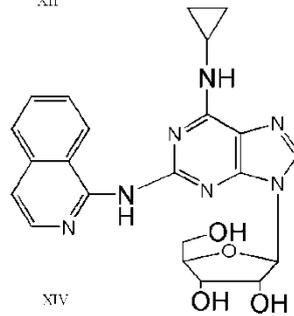
XI



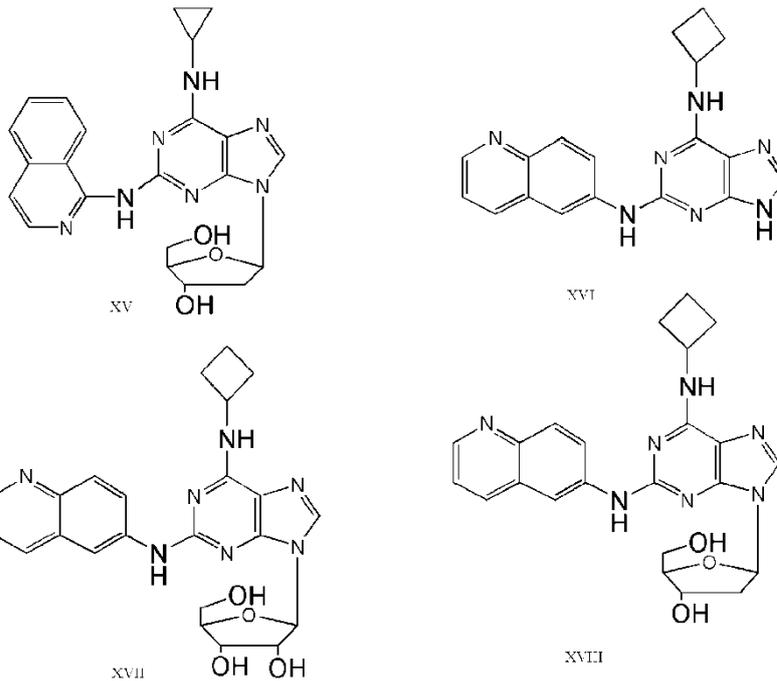
XII



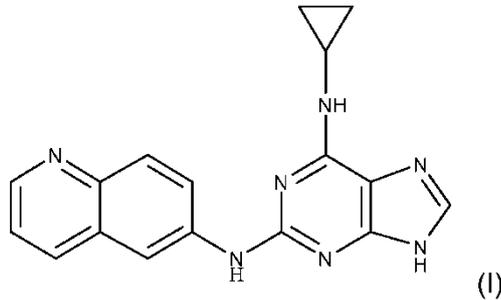
XIII



XIV



El compuesto (I) es especialmente preferido:



5

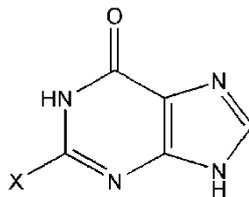
El otro objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I a XVIII, estando la composición compuesta por uno de cualquier compuesto o sus sales o hidratos en la fórmula I a XVIII con adyuvantes farmacéuticos. La composición descrita es adecuada para la administración intestinal, local o parenteral, o una composición farmacéutica para la administración de animales mamíferos a través de la inhalación. Las composiciones pueden ser comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones líquidas orales, gránulos, polvos, inyecciones, implantes o preparaciones para uso externo.

10

La presente invención además proporciona un proceso para la producción de los compuestos descritos anteriormente o sus sales o hidratos. En una realización, los compuestos de esta invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas:

15

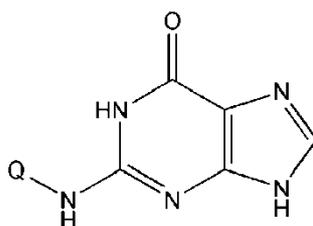
1). La reacción se lleva a cabo en presencia del compuesto de fórmula (j) y Q-NH<sub>2</sub>,



20

(j)

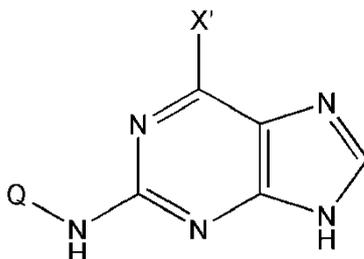
que da lugar al compuesto de fórmula (b)



(b)

5 La reacción anterior se lleva a cabo en un disolvente orgánico, en presencia del compuesto de fórmula (j) y de 0,8-1,5 mol/ml de Q-NH<sub>2</sub>, la mezcla se calentó a 50-150 °C para reaccionar durante 1-72 horas, después se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente.

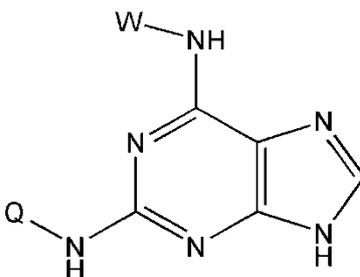
2). Preparación del compuesto de fórmula (c) con el compuesto de fórmula (b)



(c)

10 La reacción se llevó a cabo en un disolvente orgánico, en presencia del compuesto de fórmula (b) y un agente de halogenación, la mezcla se calentó a 50-150 °C, reaccionando durante 1-72 horas y se enfrió. Se añadió agua y el pH de la mezcla se ajustó a 2-5 con un ácido y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

15 3). Preparación del compuesto de la fórmula (f) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (c) con W-NH<sub>2</sub>

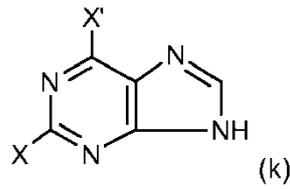


(f)

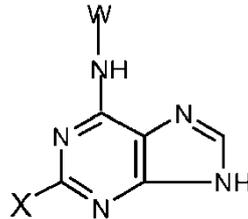
20 La reacción se llevó a cabo en un disolvente orgánico, en presencia del compuesto de fórmula (c), 0,8-1,5 mol/mol de W-NH<sub>2</sub> y un aceptor de ácido, la mezcla se calentó a 50-150 °C, reaccionando durante 1-72 horas. A continuación, el disolvente se separó por destilación.  
X representa Br, X' representa Cl, W es como se define anteriormente.

25 De acuerdo con otra realización, la presente invención también proporciona un proceso para la producción del compuesto mencionado anteriormente o sus sales, los compuestos de esta invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas:

1) La reacción se lleva a cabo en presencia de la fórmula (k) y el compuesto W-NH<sub>2</sub>,



dando como resultado el compuesto de fórmula (e):



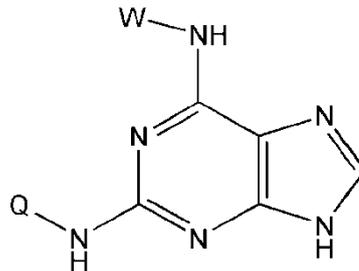
(e)

5

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, en presencia del compuesto de fórmula (k), 0,8-1,5 mol/mol de W-NH<sub>2</sub> y un aceptor de ácido, la mezcla se calentó a 30-120 °C, reaccionando durante 1-72 horas. A continuación, el disolvente se separó por destilación.

10

2) Preparación del compuesto de fórmula (f) por reacción del compuesto de fórmula (e) con Q-NH<sub>2</sub>



(f)

15

La reacción se llevó a cabo en un disolvente orgánico, en presencia del compuesto de fórmula (e), 0,8-1,5 mol/mol de Q-NH<sub>2</sub> y un aceptor de ácido. La mezcla se calentó a 70-170 °C, reaccionando durante 1-72 horas. A continuación el disolvente se separó por destilación. X y X' representan Cl, y W es como se define anteriormente.

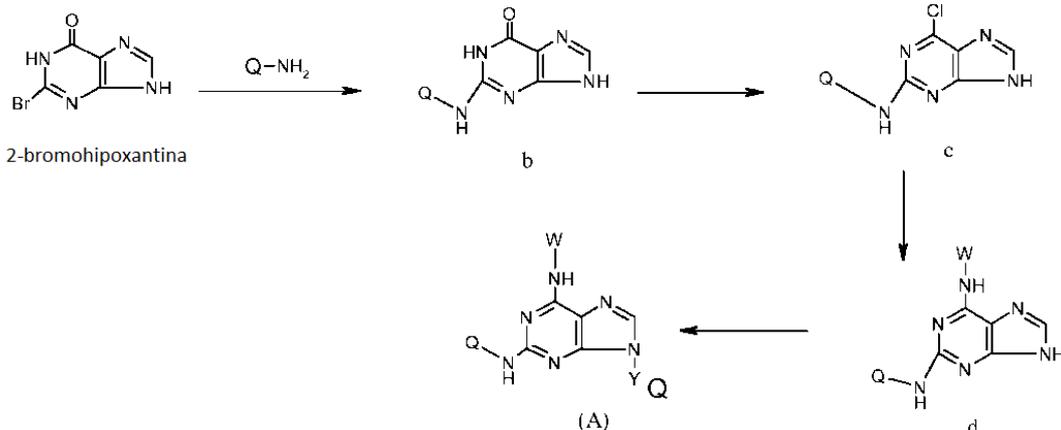
20 La sal del compuesto de Fórmula A puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable, conocida por los expertos en la técnica. La sal de adición del compuesto se puede sintetizar con ácido inorgánico o ácido orgánico, preferiblemente en forma de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, p-toluenosulfonato, fosfato, sulfato, perclorato, acetato, trifluoroacetato, propionato, citrato, malonato, succinato, lactato, oxalato, tartrato, benzoato. La sal también puede estar formada por una base, incluyendo una base inorgánica u orgánica, sales de metales alcalinos tales como sales de magnesio, sales de calcio, aminas orgánicas tales como morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.

25

En una realización preferida, los compuestos de esta invención se preparan de acuerdo con las siguientes rutas A y B:

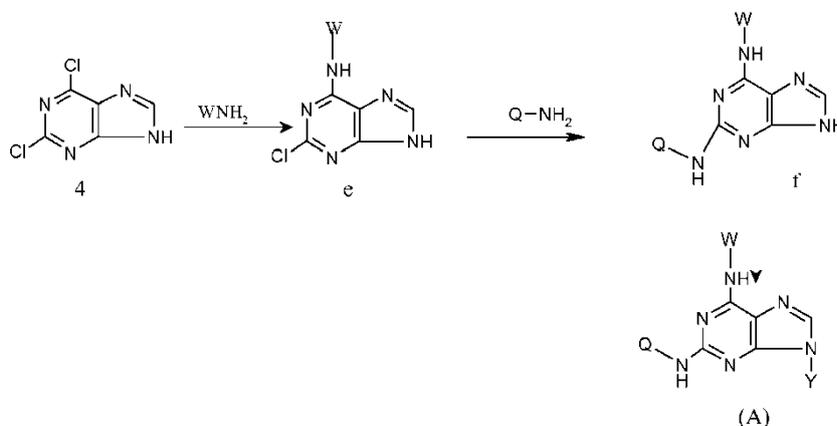
30

Ruta A:



5

Ruta B:



10

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a mamíferos (incluidos seres humanos) internamente (por ejemplo, por vía oral o mediante administración rectal), local o parenteral o por pulverizador de inhalación, tal como oral, inyección, implantación o de forma externa. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos (como los comprimidos convencionales, comprimidos bucales, comprimidos sublinguales, parche para la cavidad oral, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, comprimidos solubles, comprimidos efervescentes, comprimidos vaginales, comprimidos efervescentes vaginales, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos de liberación controlada, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos de liberación rápida bucal), cápsulas (cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas de liberación controlada, cápsulas con cubierta entérica, etc.), pastillas (pastillas cardiótónicas, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos), preparación de líquidos oral (jarabe en solución oral, suspensión oral, emulsión oral, etc.), gránulos (gránulos en suspensión, gránulos efervescentes, gránulos con recubrimiento entérico, gránulos de liberación sostenida, gránulos de liberación controlada, etc.) y polvos. Inyecciones incluyendo solución inyectable, polvo para inyección estéril o sólidos estériles (incluyendo la preparación producida por cristalización en disolvente, tecnologías de secado por pulverización o tecnologías de liofilización etc.), solución concentrada para inyección; implantes; etc. y otras formas de medicamentos externos tales como supositorios, aerosoles, polvo en aerosol, spray, películas, gel, parches, etc.

25

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de acuerdo con cualquier método de preparación de una forma farmacéutica pública conocida en el campo de la composición farmacéutica. Es adecuada para el tratamiento de cánceres y enfermedades relacionadas y se puede utilizar sola o en combinación con uno o más fármacos anticancerosos. La cantidad de principio activo en combinación con una sustancia vehículo para preparar formas farmacéuticas únicas puede variar de acuerdo con los hospedadores tratados y los tipos de administración.

30

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para prevenir o tratar la proliferación anormal de células, especialmente las que se encuentran en los tumores o cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de hígado y leucemia.

35

Se descubrió a partir de la determinación de los compuestos de esta invención en los experimentos para la inhibición del crecimiento de células tumorales in vitro, que este compuesto muestra una acción de inhibición notable del

crecimiento de células humanas de cáncer de pulmón, cáncer de hígado y leucemia incubadas in vitro y también mostró una relación dosis-respuesta. El mejor compuesto de fórmula I muestra una  $CI_{50} = 1,22 \mu\text{g/ml}$  para el cáncer de hígado humano,  $CI_{50} = 12,8 \mu\text{g/ml}$  con células humanas de leucemia (cáncer de la sangre) y  $CI_{50} = 10,24 \mu\text{g/ml}$  con células humanas de cáncer de pulmón. Cuando se administra la composición farmacéutica de la invención mediante inyección intraperitoneal al ratón, la  $DL_{50}$  en ratón es  $160 \text{ mg/kg}$ .

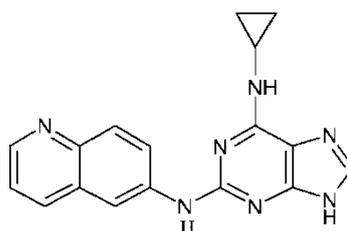
En el experimento de inhibición tumoral en cáncer de hígado de ratón  $H_{22}$   $80 \text{ mg/kg}$ , la tasa de inhibición de este fármaco es  $69 \%$ .

El compuesto se puede aplicar para tratar un tumor en asociación con quimioterapia, radioterapia y terapia bioquímica para reforzar el efecto y reducir los efectos secundarios farmacéuticas.

Experimentos farmacológicos

La actividad de los compuestos se ha determinado con el compuesto I como ejemplo:

Compuesto I:



1. Determinación de la  $CI_{50}$  (Cáncer de pulmón de Lewis).

(a). Se incubaron células de cáncer de pulmón de Lewis en solución nutritiva DMEM que contenía suero bovino al  $15 \%$ , se inocularon en la placa de inoculación de 96 pocillos con  $1 \times 10^4$  células/pocillo, la placa se colocó en un incubador de  $CO_2$  al  $5 \%$  a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . El compuesto se diluyó hasta la concentración adecuada con una solución de incubación DMEM que contenía suero bovino al  $15 \%$ . Se agregó la solución diluida en cada pocillo de la placa de 96 pocillos, 3 pocillos para cada concentración y 6 pocillos para el control en blanco, se incubaron durante 72 horas, se añadió solución MTT y se dejó reposar durante 1 hora, se añadió DMSO para desarrollar el color, el valor de DO se determinó mediante un aparato de marcaje enzimático. Se calculó la tasa de destrucción de cada concentración y el valor de  $CI_{50}$  calculado de acuerdo con el correspondiente método.

Cáncer de pulmón de Lewis:  $CI_{50} = 10,24 \mu\text{g/ml}$ .

(b) Se determinó la  $CI_{50} = 11,22 \mu\text{g/ml}$  del compuesto I para las células de cáncer de hígado humano con el mismo método de ensayo anteriormente mencionado.

(c) Se determinó la  $CI_{50} = 12,8 \mu\text{g/ml}$  del compuesto I para las células de leucemia humana (cáncer de la sangre) con el mismo método de ensayo anteriormente mencionado. Se demostró que este compuesto tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de células de tumores no sólidos.

2. Actividad antitumoral notable

(a) Se dividieron aleatoriamente 30 ratones (Kunming especial) con un número igual de machos y hembras de  $21\text{-}22 \text{ g}$  de peso corporal en 3 grupos, cada grupo comprendía 10 ratones. Se inocularon  $0,2 \text{ ml}$  de una suspensión de células  $H_{22}$  a cada ratón por vía subcutánea en el lado derecho del abdomen. Al día siguiente, se inyectaron por vía intraperitoneal por separado  $80 \text{ mg}$  y  $40 \text{ mg/kg}$  de este compuesto en 2 grupos de ratones una vez al día, de forma continua durante 7 días. Al grupo de control se inyectó IP con DMSO + solución salina normal. Los ratones se sacrificaron al día siguiente después de suspender la administración, se pesó el cuerpo y el tumor y se calculó la tasa de inhibición del tumor. El compuesto poseía actividad antitumoral evidente frente a  $H_{22}$ , con una tasa de inhibición tumoral de  $69 \%$  y  $40 \%$  con dosis de  $80 \text{ mg}$  y  $40 \text{ mg/kg}$ , respectivamente.

Tabla 1. Tasa de inhibición para el cáncer de hígado del compuesto I. Clasificado por peso corporal (g), peso del tumor (g) y tasa de inhibición (%)

	Antes	Después		
80 mg/kg	20,6	21,4	0,52	69
40 mg/kg	21,9	25,8	0,99	40
Control	21,3	29,7	1,62	

b) Inhibición de las células cancerosas in vitro

Se trataron células de cáncer de pulmón (Lewis) humano y células de leucemia con 8 µg/ml, 16 µg/ml del compuesto I, se observó la dinámica de crecimiento de las células durante 4 días. La diferencia entre los grupos medicados y control es pequeña en dos días, al inicio del tercer día, el número de células del grupo medicado disminuyó rápidamente y las células cancerosas en el grupo control experimentaron un crecimiento logarítmico continuo. La diferencia entre los grupos fue en aumento a medida que aumentaba el tiempo.

Los experimentos farmacológicos anteriores muestran que el compuesto mencionado en esta invención posee un efecto obvio de inhibición del crecimiento de células de cáncer de hígado, células leucémicas (tumores sólidos y tumores no sólidos) y con una relación dosis-respuesta.

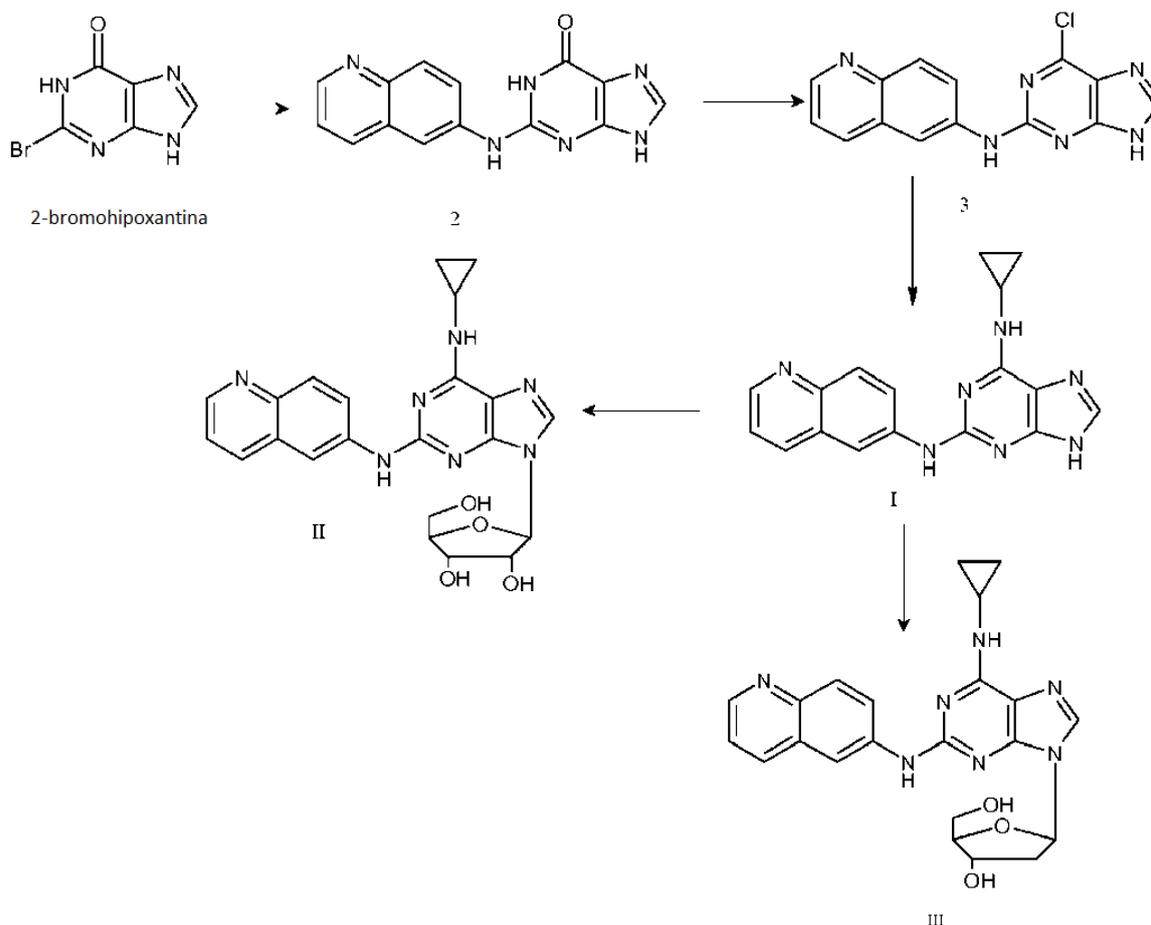
Realizaciones específicas de la invención

Lo siguiente ilustrará la presente invención en combinación con los ejemplos, los ejemplos sólo se utilizan para ilustrar el esquema técnico de la invención, pero no limitan a la presente invención.

Ejemplo 1-3:

La preparación de los compuestos I, II y III.

Ruta A:



Ejemplo 1. Preparación del compuesto del título I

1). En 200 ml de agua, se mezclaron 20 g (93 mmol) de 2-bromo-hipoxantina, 13 g (90 mmol) de 6-aminoquinolina, 60 ml de etilenglicol monometil y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas y se comprobó la finalización de la reacción con análisis de TLC. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua helada, el sólido se aisló por filtración, se lavó con 200 ml de agua amoniacal concentrada y 3 x 50 ml de metanol y se secó. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 14,2 g del compuesto 2. (Rendimiento 57 %)

2). Se mezclaron 12 g (43 mmol) de compuesto de quinolina 2, 150 ml de oxiclورو de fósforo y 15 ml de N,N-xilidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 2000 ml de agua helada. Después de 2 horas, el pH de la mezcla se ajustó a 3 con ácido acético. El sólido amarillo se aisló por filtración. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11,5 g del cloruro 3. (Rendimiento 90 %)

3). Se mezclaron 10 g (34 mmol) de cloruro 3, 10 ml (145 mmol) de ciclopropilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina y 100 ml de DMF. La mezcla se agitó a 100 °C y la reacción duró 3 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante análisis de TLC. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 7 g (22 mmoles) del compuesto objetivo I (pf> 250 °C). (Rendimiento 65 %)

Compuesto I: RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,640-0,642 (2H, s), 0,845-0,860 (2H, m), 3,045 (1 H, s), 7,0411-7,432 (1 H, m), 7,632 (1 H, s, el pico desapareció después de añadir el agua pesada), 7,865-7,888 (2 H, m), 7,997-8,018 (1 H, m), 8,116-8,136 (1 H, m), 8,623-8,682 (2H, m), 9,242 (1 H, s, el pico desapareció después de añadir el agua pesada). MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>) 340 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 2. Preparación del compuesto del título II

Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,76 g (15 mmol) del compuesto I obtenido en el Ejemplo 1 y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a la mezcla y a continuación se agitó durante 24 horas. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió con 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,65 g del compuesto II. (Rendimiento 72 %)

Compuesto II: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M + Na<sup>+</sup>).

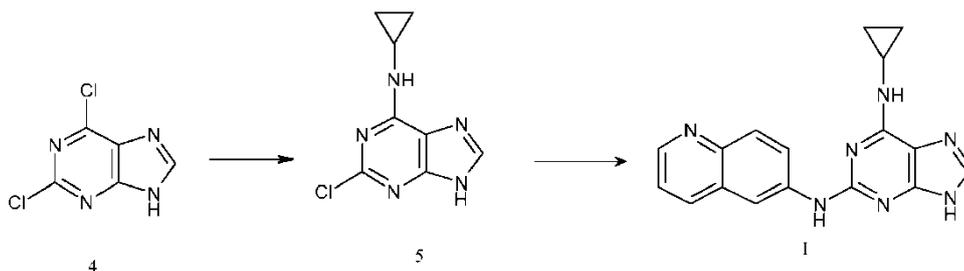
#### Ejemplo 3. Preparación del compuesto del título III

Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) de 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclopropilo purina, es decir, el compuesto I obtenido en el Ejemplo 1, 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluenosulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 9,8 g de 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(3,5-diparatoluenosulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa). (Rendimiento 47 %).

El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5 g de 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(2-desoxi-β-D-ribofuranosa) purina, es decir, el compuesto III. (Rendimiento 80 %).

Compuesto III: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M + Na<sup>+</sup>).

Ejemplo 4: Preparación del compuesto I Preparación del compuesto I como se describe en el ejemplo 1 de acuerdo con la siguiente ruta B:

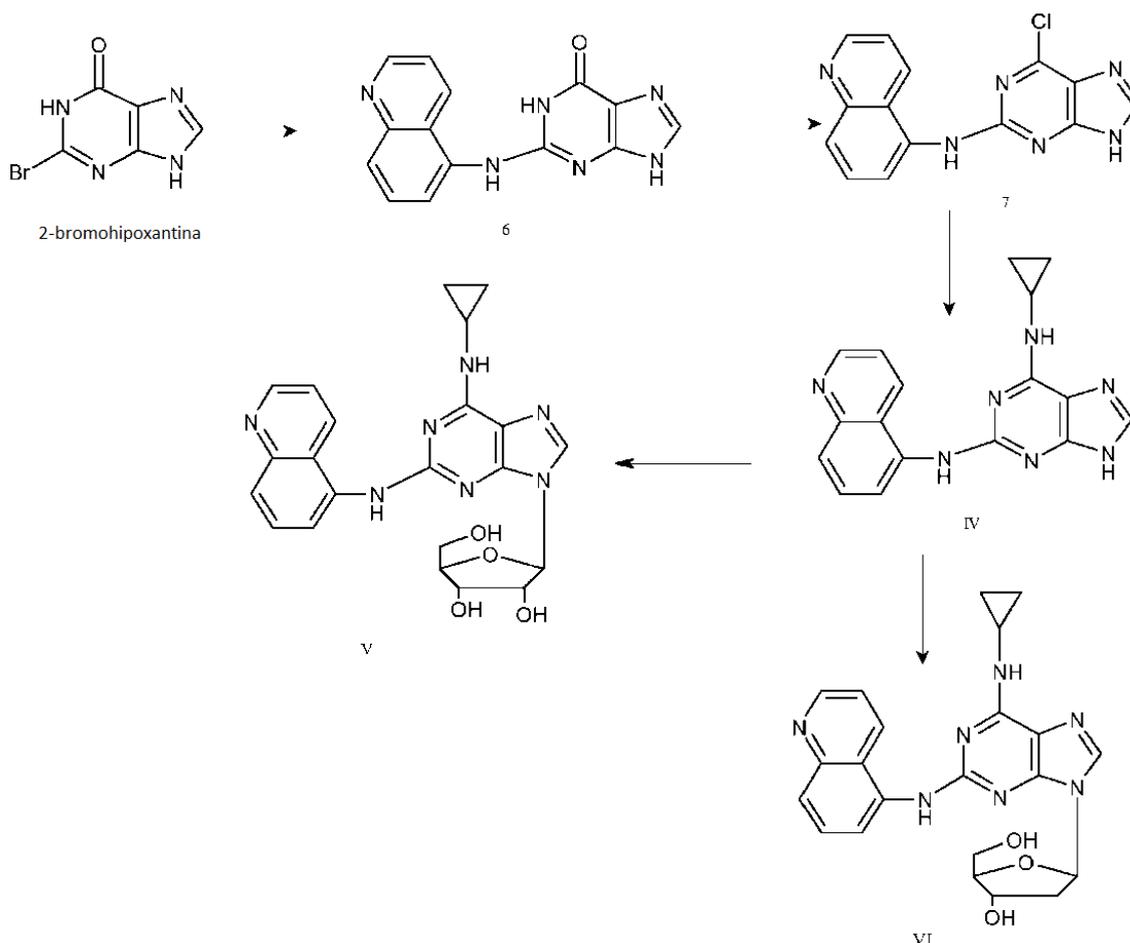


1). Se disolvieron 3,78 g (20 mmol) de dicloropurina 4 en 50 ml de DMF, 1,4 ml (20 mmol) de ciclopropilamina y 3,08 ml (22 mmol) de trietilamina. La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 5 horas. La finalización de

la reacción se comprobó mediante TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,34 g del compuesto ciclopropilo 5. (Rendimiento 80 %)

- 5 2). Se mezclaron 2,99 g (14,3 mmol) del compuesto ciclopropilo 5, 5,1 g (36,1 mmol) de 6-amino-quinolina, 50 ml de DMF y 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C durante 72 horas. El análisis por TLC demostró que la reacción básicamente se había completado. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,54 g del compuesto I. (Rendimiento 78 %)

- 10 Los Ejemplos 5-7 ilustran la preparación de los compuestos IV, V, y VI.



#### Ejemplo 5: Preparación del Compuesto IV

- 15 1). Se mezclaron en 200 ml de agua, 20 g (93 mmol) de 2-bromo-hipoxantina, 13 g (90 mmol) de 5-aminoquinolina y 60 ml de etilenglicol monometil éter y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo y el sólido se aisló por filtración, se lavó con 200
- 20 ml de agua amoniacal concentrada y tres veces con 50 ml de metanol y se secó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 8 g del producto 6. (Rendimiento 32 %).
- 25 2). Se mezclaron 12 g (43 mmol) de producto quinolina 6, 150 ml de oxiclورو de fósforo y 15 ml de N,N-xilidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en 2000 ml de agua helada, después de 2 horas el pH de la mezcla se ajustó a 3 con ácido acético. El sólido amarillo se aisló por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 12,0 g de cloruro 7. (Rendimiento 94 %)
- 30 3). Se mezclaron 10 g (34 mmol) de cloruro 7, 10 ml (145 mmol) de ciclopropilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina y 100 ml de DMF. La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 3 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis TLC. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo

obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 9 g del compuesto IV.  
(Rendimiento 84 %)

Compuesto IV: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M + Na<sup>+</sup>)

#### 5 Ejemplo 6: Preparación del Compuesto V

Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,76 g (15 mmol) del compuesto IV obtenido con el ejemplo 5 y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) a la mezcla y a continuación se agitó durante 24 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis de TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas a presión reducida. El disolvente se separó por destilación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4,07 del compuesto V. (Rendimiento 63 %)

Compuesto V: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M + Na<sup>+</sup>)

#### 20 Ejemplo 7: Preparación del Compuesto VI

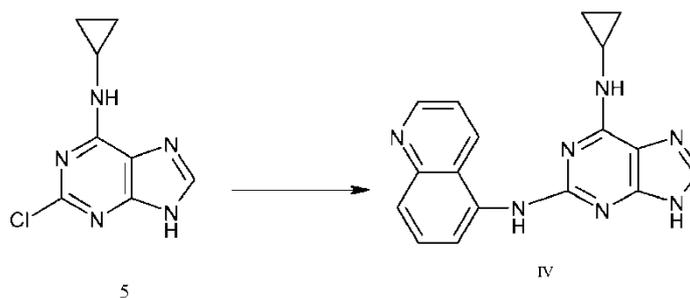
Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) de compuesto IV, es decir, 2-(5-aminoquinolil)-6-ciclopropilaminopurina obtenida en el ejemplo 5, 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8,0 g de 2-(5-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(3,5-diparatoluenosulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina. (Rendimiento 38 %)

El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5,75 g de 2-(5-aminoquinolil)-6-ciclopropil amino-9-(2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina, es decir, el compuesto VI. (Rendimiento 92 %)

35 Compuesto VI: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M + Na<sup>+</sup>)

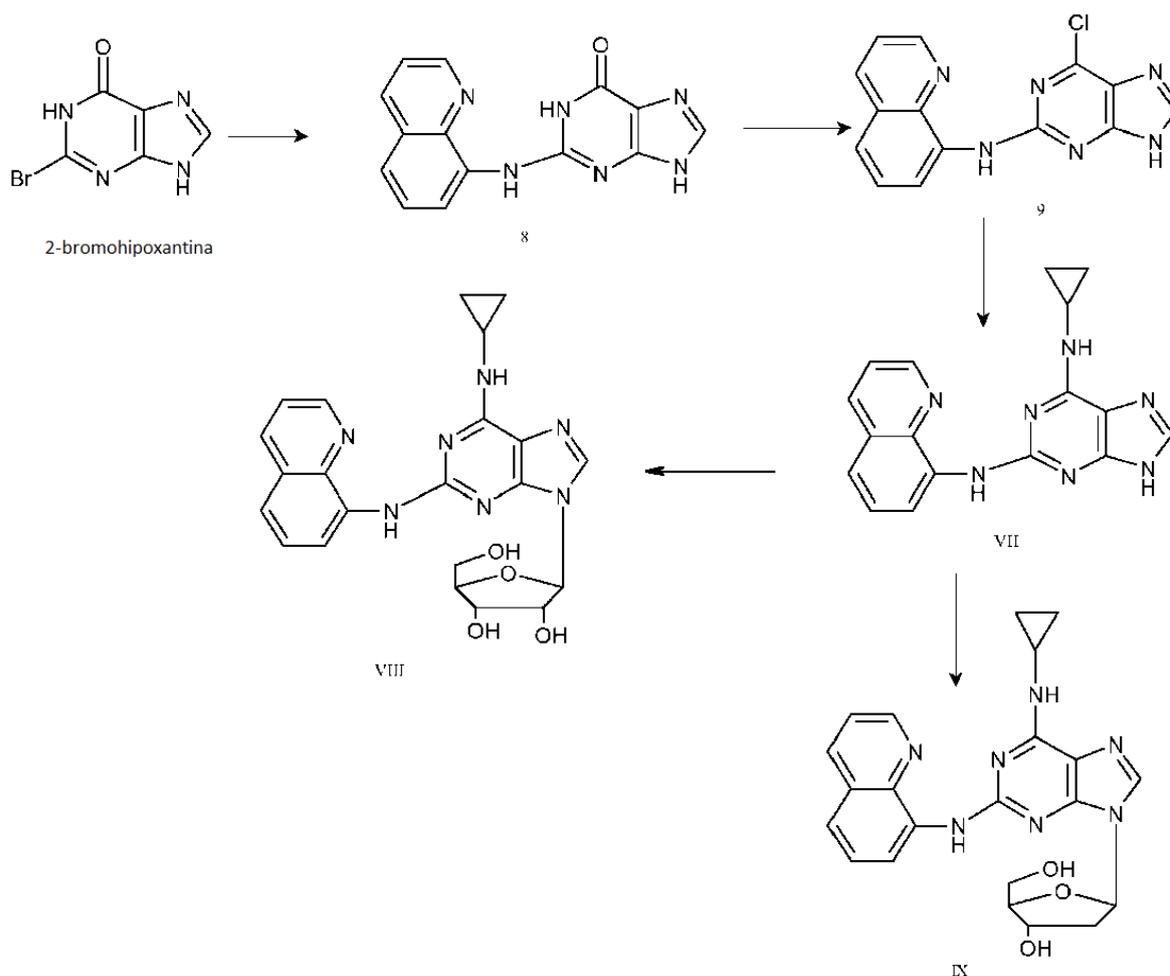
#### Ejemplo 8: Preparación del Compuesto IV, Alternativa al Ejemplo 5

40 El proceso de preparación del Compuesto IV fue el siguiente:



Se mezclaron 2,99 g (14,3 mmol) del compuesto ciclopropilo 5, 5,1 g (36,1 mmol) de 5-amino-quinolina y 50 ml de DMF, 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C y reaccionó durante 72 horas. El análisis por TLC demostró que la reacción básicamente se había completado. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2,88 g del compuesto IV. (Rendimiento 63 %)

50 Los Ejemplos 9-11 ilustran la preparación de los compuestos VII, VIII y IX.



## Ejemplo 9: Preparación del Compuesto VII

- 5 1). En 200 ml de agua se mezclaron 20 g (93 mmol) de 2-bromo-hipoxantina, 13 g (90 mmol) de 8-aminoquinolina y 60 ml de etilenglicol monometil éter y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Mediante TLC se hizo un seguimiento de la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua helada, el sólido se aisló por filtración, se lavó con 200 ml de agua amoniacal concentrada y 3 × 50 ml de metanol y se secó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11,4 g de producto 8. (Rendimiento 46 %)
- 10 2). Se mezclaron 12 g (43 mmol) del producto quinolina 8, 150 ml de oxiclورو de fósforo y 15 ml de N,N-xilidina y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en 2000 ml de agua helada, después de 2 horas el pH de la mezcla se ajustó a 3 con ácido acético. El sólido amarillo se aisló por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 10,3 g de cloruro 9. (Rendimiento 81 %)
- 15 3). Se mezclaron 10 g (34 mmol) de cloruro 9, 10 ml (145 mmol) de ciclopropilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina y 100 ml de DMF. La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 3 horas. Mediante TLC se controló la finalización de la reacción. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6 g compuesto VII. (Rendimiento 56 %)

25 Compuesto VII: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M + Na<sup>+</sup>)

## Ejemplo 10: Preparación del Compuesto VIII

- 30 Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,76 g (15 mmol) de compuesto VII y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió a la mezcla una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-

5 bis(trimetilsilil)acetamida a la mezcla y, a continuación, se agitó durante 24 horas. Mediante TLC se hizo un seguimiento de la finalización de la reacción. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió con 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,2 g del compuesto VIII. (Rendimiento 65 %)

Compuesto VIII: MS (ESI): 450 ( $M+H^+$ ), 472 ( $M + Na^+$ ).

10 Ejemplo 11: Preparación del Compuesto IX

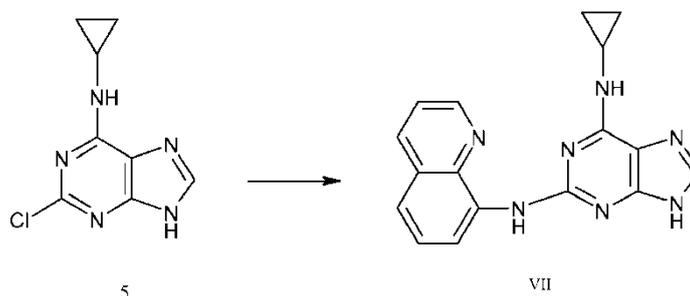
Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) del compuesto VII es decir, 2-(8-aminoquinolil)-6-ciclopropil amino purina, 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 7,4 g de 2-(8-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa)purina. (Rendimiento 35 %)

20 El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,2 g de 2-(8-aminoquinolil)-6-ciclopropil amino-9-(2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa)purina IX. (Rendimiento 51 %)

25 Compuesto IX: MS (ESI): 434 ( $M+H^+$ ), 456 ( $M + Na^+$ ).

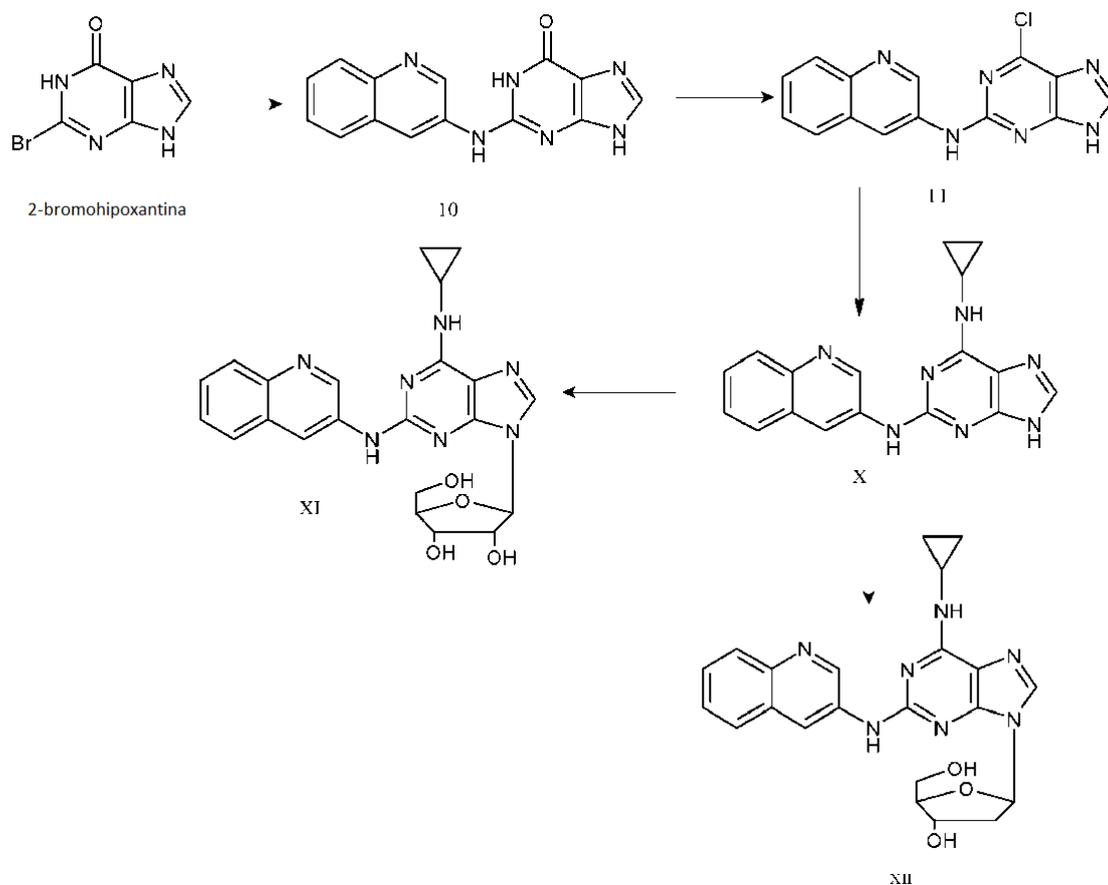
Ejemplo 12: Preparación del Compuesto VII; Alternativa al Ejemplo 9

30 El proceso de preparación del compuesto fue el siguiente:



35 Se mezclaron 2,99 (14,3 mmol) del compuesto ciclopropilo 5, 51 g (36,1 mmol) de 8-amino-quinolina, 50 ml de DMF y 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C y reaccionó durante 72 horas. Mediante análisis de TCL se comprobó la finalización de la reacción. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,10 g de compuesto VII. (Rendimiento 90 %)

40 Los Ejemplos 13-15 ilustran la preparación de los compuestos X, XI y XII.



## Ejemplo 13: Preparación del Compuesto X

- 5 1). En 200 ml de agua se mezclaron 20 g (93 mmol) de 2-bromo-hipoxantina, 13 g (90 mmol) de 3-aminoquinolina y 60 ml de etilenglicol monometil éter y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Mediante análisis de TCL se comprobó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua helada, el sólido se aisló por filtración, se lavó con 200 ml de agua amoniacal concentrada y 3 × 50 ml de metanol y se secó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 15,0 g de producto 10. (Rendimiento 60 %)
- 10 2). Se mezclaron 12 g (43 mmol) del producto compuesto quinolina 10, 150 ml de oxiclورو de fósforo y 15 ml de N,N-xilidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 2000 ml de agua helada, después de 2 horas el pH de la mezcla se ajustó a 3 con ácido acético. El sólido amarillo se aisló por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 10,9 g de cloruro 11. (Rendimiento 85 %)
- 15 3). Se mezclaron 10 g (34 mmol) de cloruro 11, 10 ml (145 mmol) de ciclopropilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina, 100 ml de DMF. La mezcla se agitó a 100 °C y reaccionó durante 3 horas, la finalización de la reacción se comprobó mediante análisis de TLC. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto X 10,1 g (rendimiento 94 %).
- 20
- 25

Compuesto X: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M + Na<sup>+</sup>).

## Ejemplo 14: Preparación del Compuesto XI

- 30 Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,76 g (15 mmol) del compuesto X y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y a continuación se añadieron 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF a la mezcla y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a la mezcla y después se agitó durante 24 horas, se comprobó la finalización de la reacción por análisis de TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo
- 35

se disolvió con 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,97 g del compuesto XI. (Rendimiento 77 %)

5 Compuesto XI: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M + Na<sup>+</sup>).

Ejemplo 15: Preparación del Compuesto XII

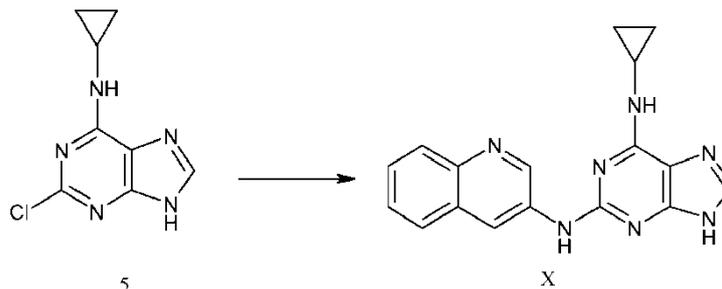
10 Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) de 2-(3-aminoquinolil)-6-ciclopropil amino purina, es decir, el compuesto X, 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8,8 g de 2-(3-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina. (Rendimiento 42 %)

15 El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5,06 g de 2-(3-aminoquinolil)-6-ciclopropilamino-9-(2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina, es decir, el compuesto XII. (Rendimiento 81 %)

20 Compuesto XII: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M + Na<sup>+</sup>).

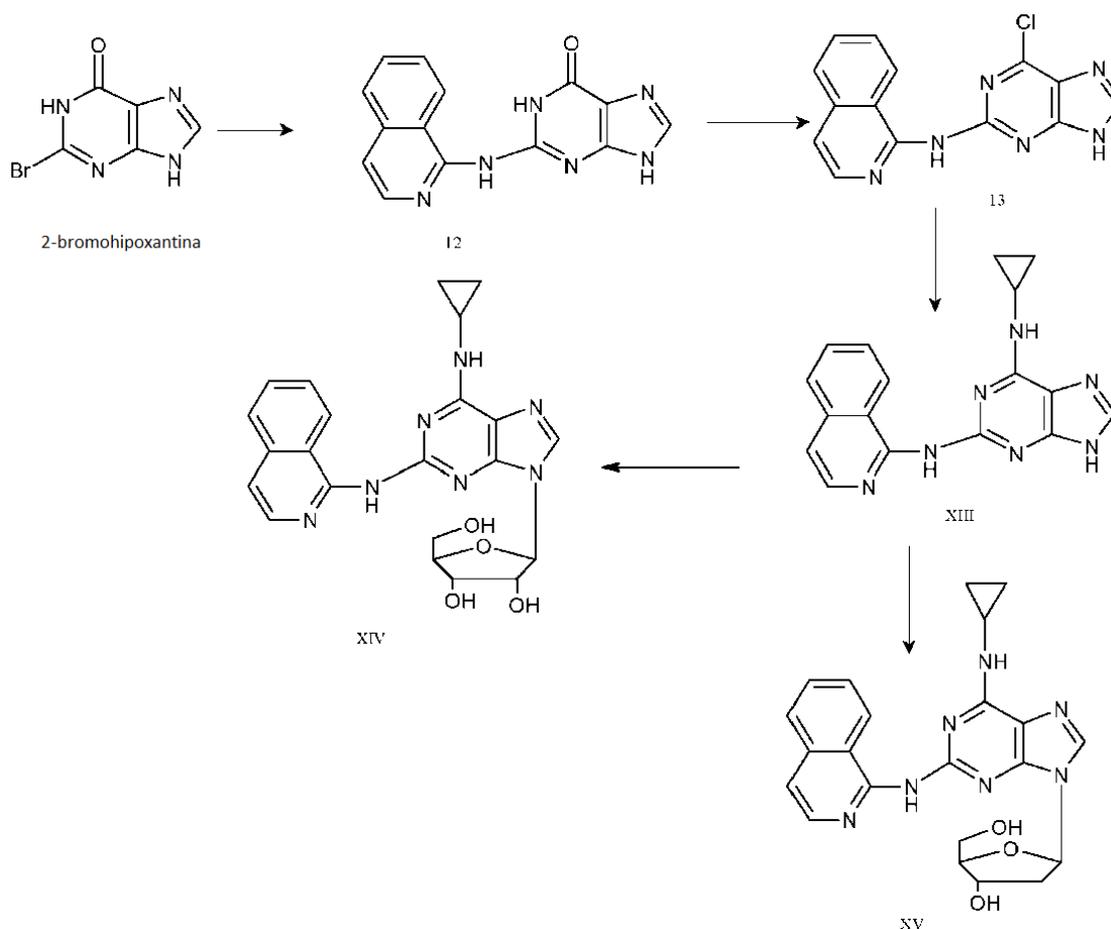
25 Ejemplo 16: Preparación del Compuesto X, Alternativa al Ejemplo 9

El proceso de preparación del compuesto fue el siguiente:



30 Se mezclaron 2,99 g (14,3 mmol) de ciclopropilo 5,51 g (36,1 mmol) de 3-amino-quinolina, 50 ml de DMF y 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C y reaccionó durante 72 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis por TLC. El disolvente se separó por destilación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,54 g del compuesto X. (Rendimiento 78 %)

Los Ejemplos 17-19 ilustran la preparación de los compuestos VII, XIV y XV.



## Ejemplo 17: Preparación del Compuesto XIII

5 1). En 200 ml de agua se mezclaron 20 g (93 mmol) de 2-bromo-hipoxantina, 13 g (90 mmol) de 1-aminoisoquinolina y 60 ml de etilenglicol monometil éter y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis por TLC. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua helada, el sólido se aisló por filtración, se lavó con 200 ml de agua amoniacal concentrada y 3 × 50 ml de metanol y se secó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 14,2 g de producto 12. (Rendimiento 57 %)

15 2). Se mezclaron 12 g (43 mmol) de producto quinolina 12, 150 ml de oxiclورو de fósforo y 15 ml de N,N-xilidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 2000 ml de agua helada, después de 2 horas el pH de la mezcla se ajustó a 3 con ácido acético. El sólido amarillo se aisló por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11,5 g de cloruro 13. (Rendimiento 90 %)

20 3). Se mezclaron 10 g (34 mmol) de cloruro 13, 10 ml (145 mmol) de ciclopropilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina y 100 ml de DMF. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis TLC. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,2 g del compuesto XIII. (Rendimiento 39 %)

25 Compuesto XIII: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M + Na<sup>+</sup>).

## Ejemplo 18: Preparación del Compuesto XIV

30 Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,76 g (15 mmol) del compuesto XIII y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadieron a la mezcla una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a la mezcla y después se agitó durante 24 horas. La finalización de la reacción se controló

mediante análisis por TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió con 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,2 g del compuesto XIV. (Rendimiento 64 %).

5

Compuesto XIV: MS (ESI): 450 ( $M+H^+$ ), 472 ( $M + Na^+$ ).

Ejemplo 19: Preparación del Compuesto XV

10 Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) del compuesto XIII, es decir, 2-(1-aminoquinolil)-6-ciclopropil aminopurina, 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7,09 g de 2-(1-aminoisoquinolil)-6-ciclopropil amino-9-(3,5-diparatoluensulfonil-2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa)purina. (Rendimiento 34 %).

15

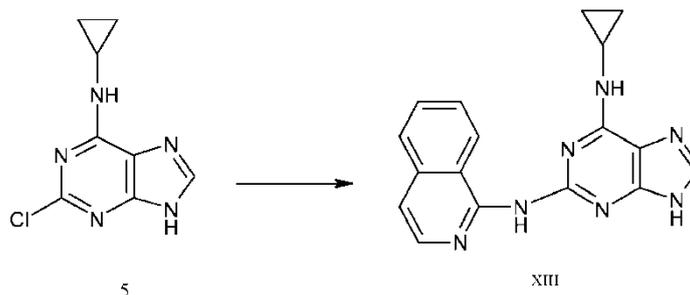
El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,8 g del compuesto XV. (Rendimiento 60,8 %)

20

Compuesto XV: MS (ESI): 434 ( $M+H^+$ ), 456 ( $M + Na^+$ ).

25 Ejemplo 20: Preparación del Compuesto XIII, Alternativa al Ejemplo 17

El proceso de preparación de compuesto XIII fue el siguiente:

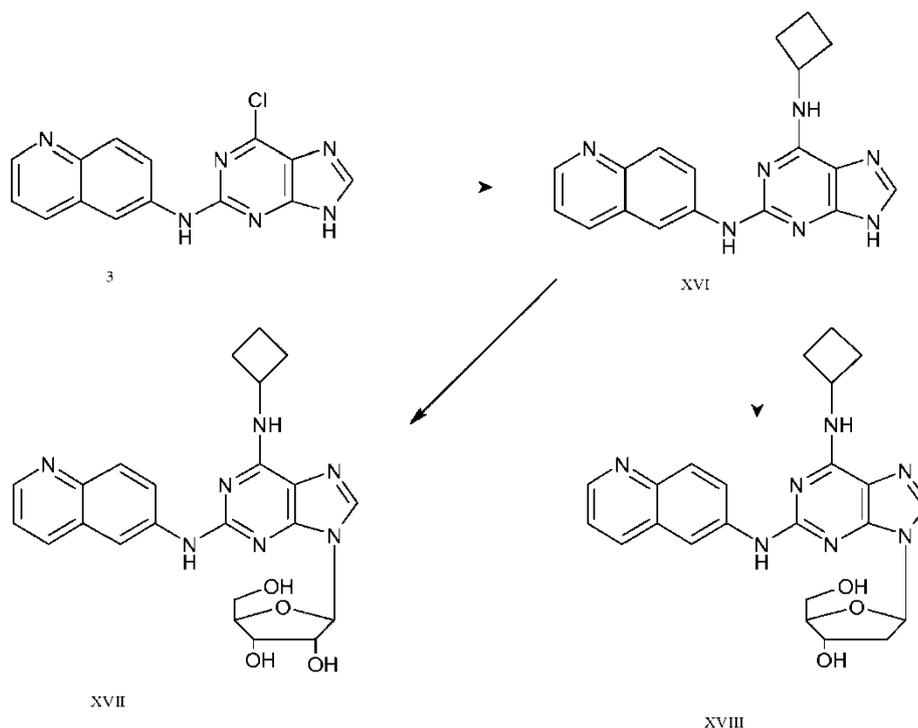


30

Se mezclaron 2,99 g (14,3 mmol) de ciclopropilo 5, 51 g (36,1 mmol) de 3-amino-quinolina, 50 ml de DMF y 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C y reaccionó durante 72 horas. La finalización de la reacción se monitorizó mediante análisis por TLC. El disolvente se separó por destilación. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,16 g del compuesto XIII. (Rendimiento 92 %).

35

Los Ejemplos 21-22 ilustran la preparación de compuesto XVI, XVII y XVIII.



## Ejemplo 21: Preparación del Compuesto XVI

5 Se mezclaron 10 g (34 mmol) de compuesto 3, 10,3 g (145 mmol) de ciclobutilamina, 28 ml (200 mmol) de trietilamina y 100 ml de DMF. La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 3 horas. La finalización de la reacción se comprobó por análisis TLC. El disolvente se separó por destilación y el residuo se disolvió con etilenglicol dimetiléter. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6,8 g del compuesto XVI. (Rendimiento 60 %)

10

Compuesto XVI: MS (ESI): 332 (M+H<sup>+</sup>), 354 (M + Na<sup>+</sup>).

## Ejemplo 22: Preparación del Compuesto XVII

15 Se mezclaron 10 ml de acetonitrilo anhidro, 4,97 g (15 mmol) del compuesto XVI y 6,3 ml (25 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió a la mezcla una solución de 1,27 g (4 mmol) de tetraacetil ribofuranosa disuelta en 10 ml de acetonitrilo y 1,10 ml (16 mmol) de TMSTF y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 1,25 ml (5 mmol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a la mezcla y después se agitó durante 24 horas. La finalización de la reacción se controló por análisis de TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se pasó a través de gas amoníaco durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4,71 g del compuesto XVII. (Rendimiento 71 %)

20

25 Compuesto XVII: MS (ESI): 464 (M+H<sup>+</sup>), 486 (M + Na<sup>+</sup>).

## Ejemplo 23: Preparación del Compuesto XVIII

30 Se mezclaron 10 g (31,5 mmol) de compuesto XVI, es decir, 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclobutil amino purina. Se mezclaron 1,5 g (37,8 mmol) de NaH al 60 % y 150 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 12 g (31,5 mmol) de 3,5-diparatoluensulfonyl-2-desoxi-β-D-ribofuranosa-1-cloruro de forma discontinua a la mezcla en 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclobutil amino-9-(3,5-diparatoluensulfonyl-2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina.

35

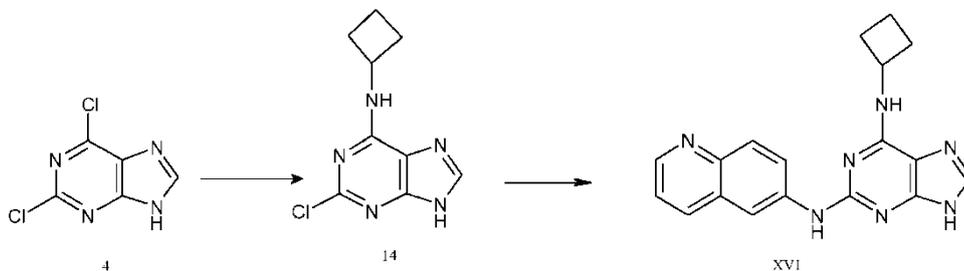
El producto anterior se añadió a 25 mmol de metóxido de sodio y 400 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y reaccionó durante 5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7 g de compuesto XVIII, esto es, 2-(6-aminoquinolil)-6-ciclobutil amino-9-(2-desoxi-β-D-ribofuranosa)purina. (Rendimiento 51,8 %).

40

Compuesto XVIII: MS (ESI): 448 (M+H<sup>+</sup>), 470 (M + Na<sup>+</sup>).

Ejemplo 24: Preparación del Compuesto XVI

5 El proceso de preparación del compuesto fue el siguiente:



10 1). Se disolvieron 3,78 g (20 mmol) de 4 dicloropurina en 50 ml de DMF, 1,4 ml (20 mmol) de ciclobutilamina y se mezcló con 3,08 ml (22 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a 80 °C y reaccionó durante 5 horas. La finalización de la reacción se controló mediante análisis por TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 4,1 g del compuesto ciclobutilo 14. (Rendimiento 92 %)

15 2). Se mezclaron 3,19 g (14,3 mmol) del compuesto ciclobutilo 14, 5,1 g (36,1 mmol) de 6-amino-quinolina, 50 ml de DMF y 2,4 ml (17,1 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a reflujo a 140 °C durante 72 horas. La reacción se completó básicamente mediante análisis TLC. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3,82 g del compuesto XVI. (Rendimiento 81 %)

20

Ejemplo 25: Preparación del clorhidrato y el lactato del Compuesto I

Preparación del clorhidrato del compuesto I:

25 Se mezclaron 10 g (31,54 mmol) del compuesto I, 210 ml de etanol y 25 ml de agua. La mezcla se calentó para disolver el compuesto I. Se añadieron gota a gota a la mezcla 0,7 ml (37,85 mmol) de HCl 2 mol/l. La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y a continuación se dejó enfriar hasta por debajo de 5 °C y se dejó reposar durante 5 horas. El sólido de color amarillo pálido se aisló por filtración. El sólido amarillo pálido se secó después de 10 g. (Rendimiento 90 %). El punto de fusión del sólido

30

Preparación del lactato del compuesto I:

35 Se mezclaron 5 g del compuesto I, (15,77 mmol), 105 ml de etanol al 95 % y 12,5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se calentó para disolver el compuesto I. Se añadieron gota a gota a la mezcla ácido láctico al 10 % en solución de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se dejó enfriar hasta por debajo de 5 °C durante 5 horas. El sólido de color amarillo pálido se aisló por filtración. Después de secar, se obtuvieron 5,6 g de un sólido. (Rendimiento 87 %). El punto de fusión del sólido amarillo pálido fue 239-248 °C.

40

Ejemplo 26: Preparación de las formas farmacéuticas

Preparación de comprimidos recubiertos:

45 Fórmula del núcleo de los comprimidos:

Compuesto 1	50 g
Celulosa microcristalina	150 g
Lactosa	50 g
Carboximetil almidón soluble de sodio	25 g
Croscarmetilcelulosa de sodio	15 g
Microgel de polvo de sílice	1,5 g
Para	1000 Comprimidos

50 El proceso: se mezcló el peso exacto del compuesto I y la lactosa, a continuación, se añadió gel de sílice a la mezcla con el fin de aumentar la fluidez. Se añadieron y se mezclaron otros adyuvantes farmacéuticos, seguido por compresión directa.

## ES 2 529 915 T3

Fórmula del líquido de revestimiento: Opadry 25 g, en una cantidad adecuada de etanol al 80 %, para el recubrimiento.

Preparación de la inyección:

5

Fórmula de la inyección:

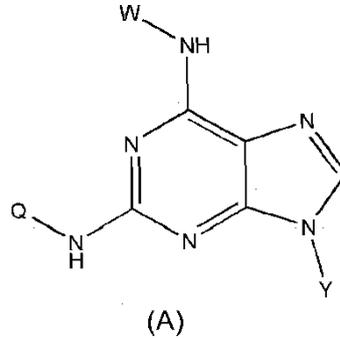
Compuesto I	50 g
Tween-80	20 g
Alcohol etílico para uso farmacéutico	30 g
Agua para inyección	añadido a 10.000 ml
Para	1.000 viales

10

El proceso: se mezcló el peso exacto de compuesto I y Tween-80 y se trituró, se añadió alcohol etílico al 0,3 % a la mezcla para disolver el compuesto I y Tween-80 con calentamiento. El líquido se filtró con membrana de filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  en condiciones asépticas y a continuación se llenó a razón de 10 ml por vial y se esterilizó con vapor a 100 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula A, sus sales, o hidratos:

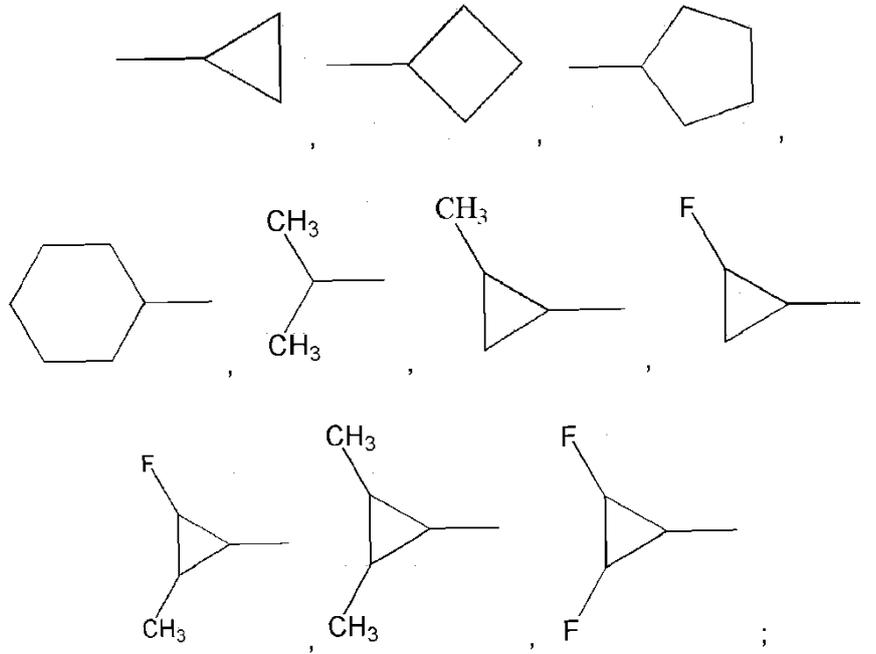


5

en la que

W representa un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:

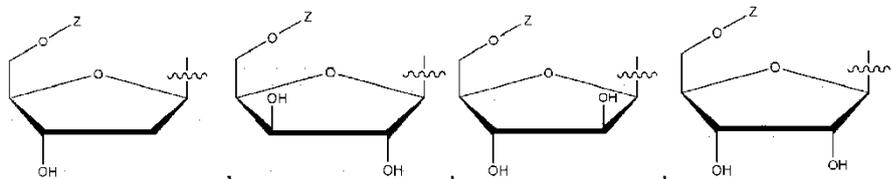
10



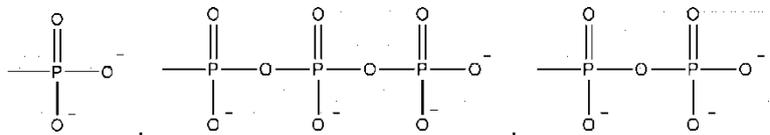
15

Y representa hidrógeno, o un sacárido farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las siguientes fórmulas:

20

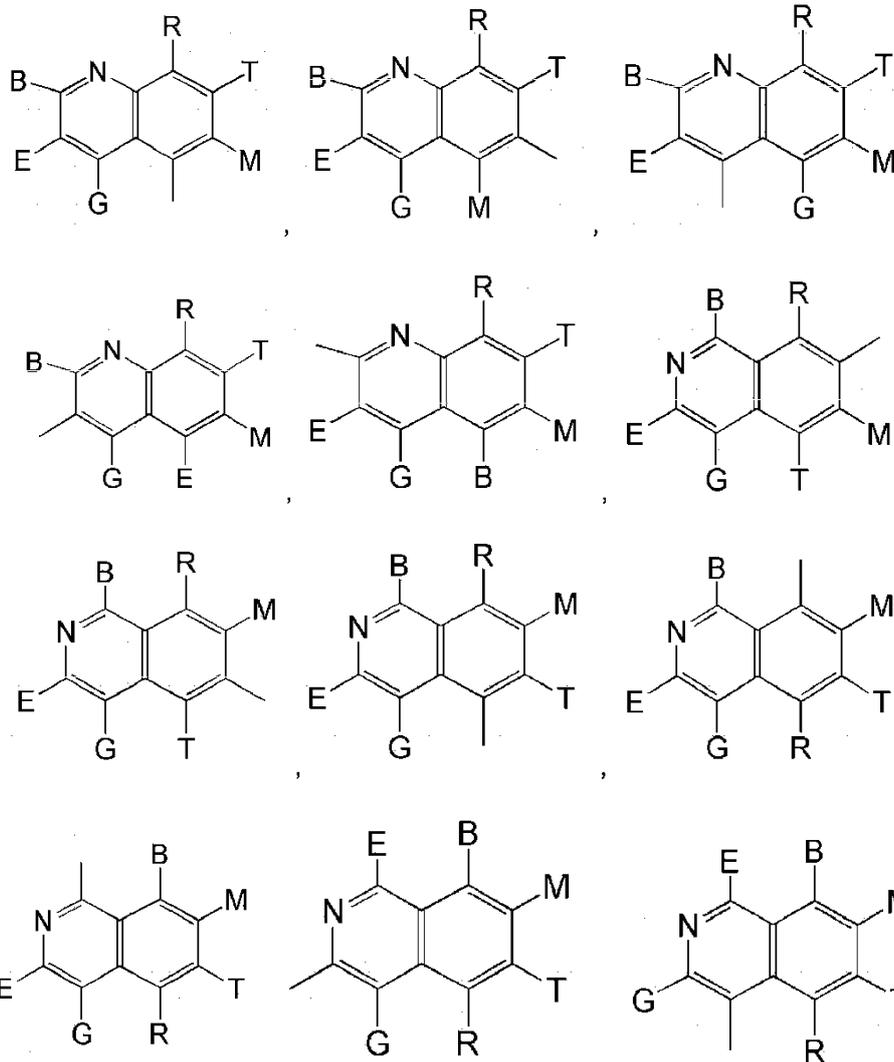


Z representa hidrógeno o un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



25

Q representa un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



5

10

y  
B, E, G, R, T y M representan cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo o haloalquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un cicloalquilo  $C_{3-6}$ , un halógeno, un grupo ciano o un grupo amino.

15

2. El compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Y representa hidrógeno.

20

3. El compuesto de fórmula (A), sus sales o hidratos, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W representa un sustituyente que tiene una cualquiera de las siguientes fórmulas:



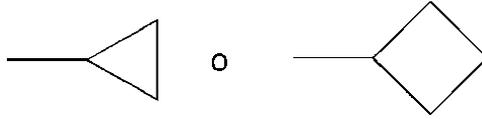
25

y  
B, E, G, R, T y M independientemente y en cada caso representan hidrógeno.

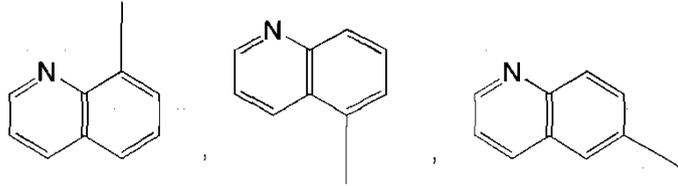
4. El compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

30

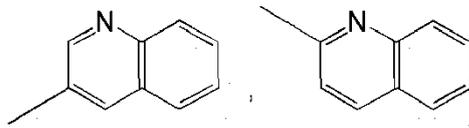
W es



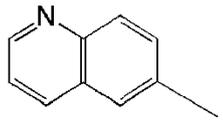
Q es un sustituyente que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



5

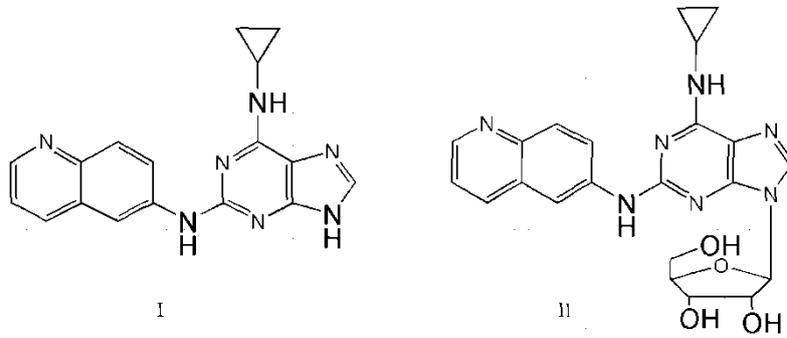


5. El compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con la reivindicación 4, en la que Q representa

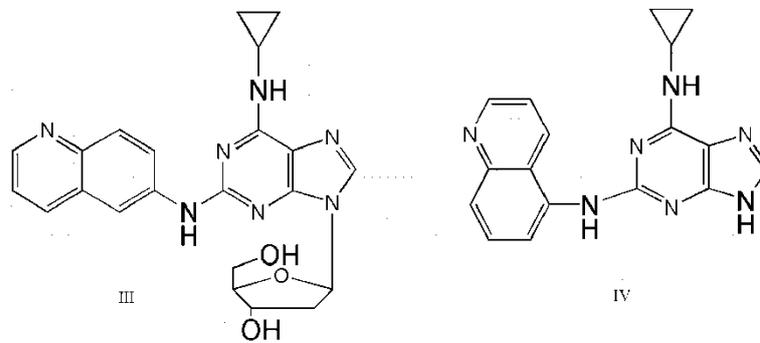


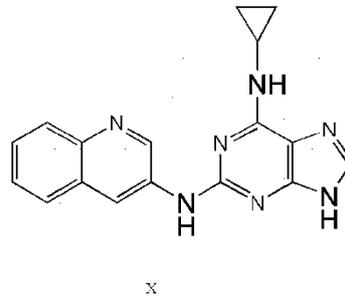
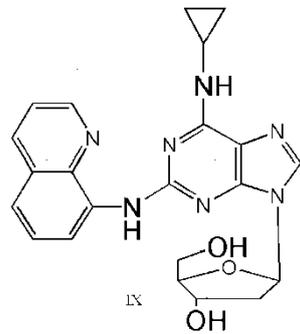
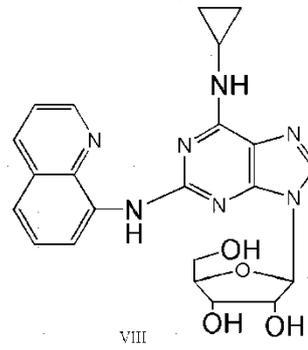
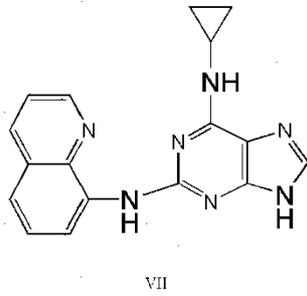
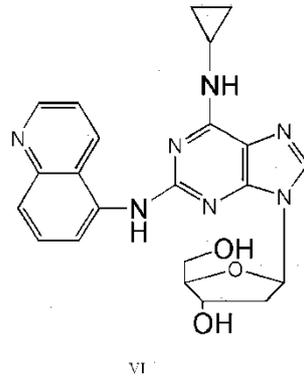
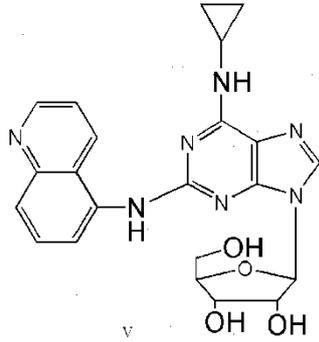
10

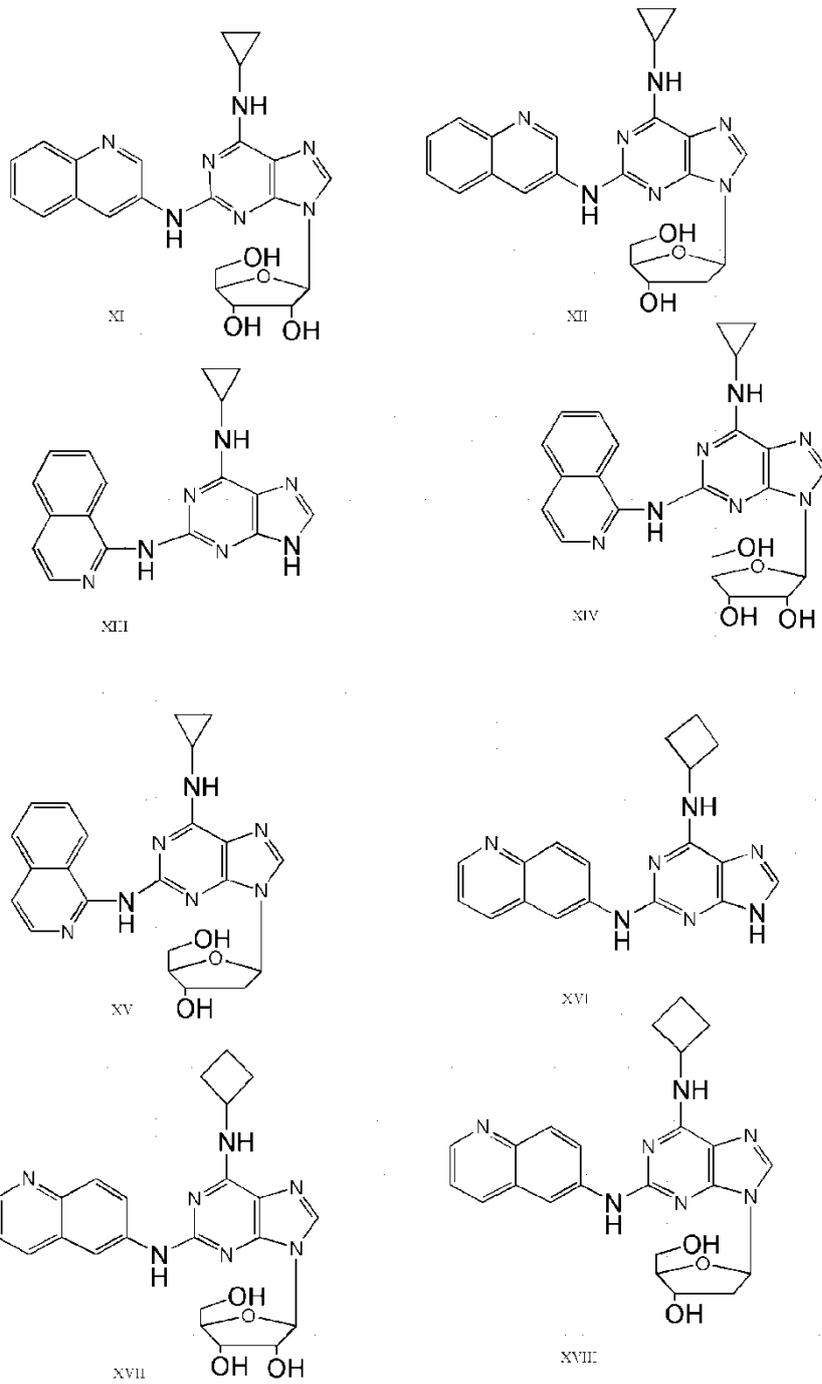
6. El compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (I-XVIII):



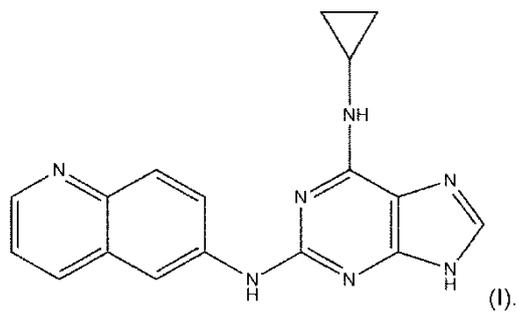
15







- 5 7. El compuesto de fórmula (A), sus sales o hidratos de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula (I):

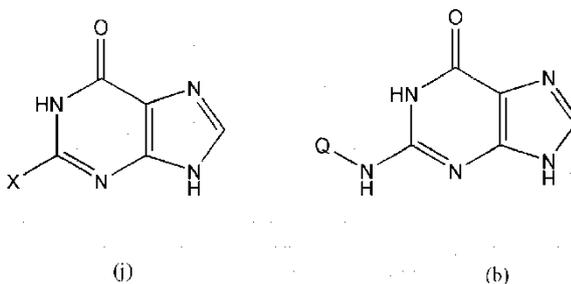


8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

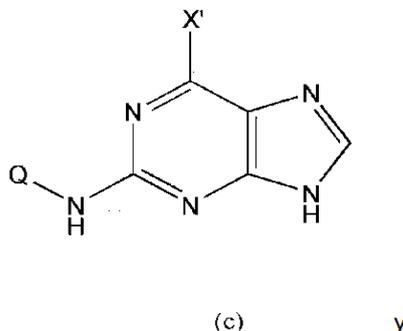
5 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las composiciones farmacéuticas descritas están en la forma de un comprimido, una cápsula, una píldora, una preparación líquida oral, un gránulo, un polvo, una inyección, un implante o una preparación para uso externo .

10 10. Un método para producir el compuesto de fórmula (A), sus sales, o hidratos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el método las siguientes etapas:

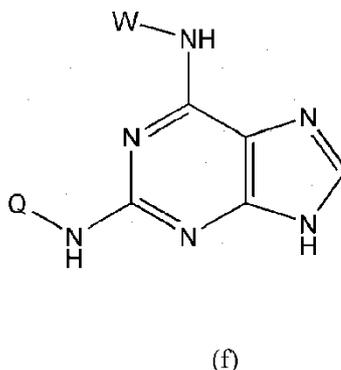
15 (1) hacer reaccionar el compuesto (j) con 0,8-1,5 mol/mol de Q-NH<sup>2</sup> en un disolvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 °C durante 1-72 horas, para dar lugar a una primera mezcla de reacción, seguido de la adición de agua a la primera mezcla de reacción, y enfriar la primera mezcla de reacción a temperatura ambiente, para producir un compuesto de fórmula (b);



20 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (b) con un agente halogenante en un disolvente orgánico a aproximadamente 50 a aproximadamente 150 °C durante 1-72 horas, enfriando, seguido de la adición de agua a la mezcla de reacción y ajustando el pH de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 2-5 con un ácido y permitiendo que la segunda mezcla de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente, para producir un compuesto de fórmula (c):



25 (3) hacer reaccionar el compuesto (c) en un disolvente orgánico con 0,8-1,5 mol/mol de W-NH<sub>2</sub> en presencia de un aceptor de ácido a una temperatura de aproximadamente 50-150 °C durante 1-72 horas, seguido por destilación del disolvente; para producir un compuesto de fórmula (f),



30 en la que X representa Br, X' representa Cl, y W y Q son como se definen en la reivindicación 1.

