(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 431**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2011** **E 11713138 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2552921**

(54) Título: **Compuestos de purina**

(30) Prioridad:

31.03.2010 US 319521 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2015

(73) Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

(72) Inventor/es:

ASTLES, PETER CHARLES;
GUIDETTI, ROSSELLA;
SANDERSON, ADAM JAN y
HOLLINSHEAD, SEAN PATRICK

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 552 431 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

Compuestos de purina

Los receptores cannabinoides CB_1 y CB_2 pertenecen a la clase de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Los receptores CB_1 se expresan tanto central como periféricamente mientras que los receptores CB_2 se expresan en su mayoría periféricamente, principalmente en tejidos y células inmunitarias.

El potencial farmacológico y terapéutico del receptor CB_2 se ha revisado recientemente (Br. J. Pharmacol. (2008) 153, 319-334) identificando al CB_2 como una diana terapéutica para el tratamiento del dolor, en particular, del dolor inflamatorio y neuropático.

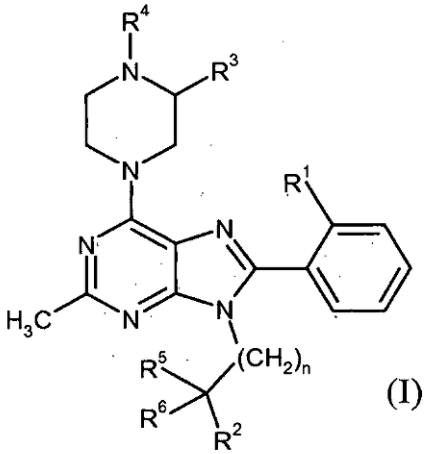
Los agonistas de CB_2, en particular los agonistas selectivos de CB_2, proporcionan una diana para el tratamiento del dolor con limitados efectos secundarios mediados centralmente.

El documento WO 2004/037823 se refiere a compuestos de purina y al uso de los mismos como ligandos de receptores cannabinoides, en particular como antagonistas del receptor CB_1.

El documento WO 2010/019762 divulga compuestos de purina como bloqueante de receptores cannabinoides para el tratamiento de, por ejemplo, obesidad, dolor neuropático.

Como consecuencia de los efectos secundarios asociados con los actuales agentes farmacológicos de administración oral, continúa existiendo una necesidad de desarrollar terapias alternativas para el tratamiento de dolor.

La presente invención proporciona un compuesto un compuesto de fórmula:



(I)

en la que;

R^1 es Cl o CH_3;

R^2 es OH, OCH_3, CH_2OH o CH_2OCH_3;

R^3 es H o se combina con R^4 para formar una pirrolidin-2-ona condensada;

R^4 es alquilo C_1-C_2, fluoroalquilo C_1-C_2, $C(O)CH_3$ o CO_2CH_3;

R^5 es H, CH_3 o CH_2OCH_3;

R^6 es H, CH_3 o se combina con R^5 para formar un anillo de ciclopropano; y

n es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor CB_2 *in vitro*. Determinados compuestos de la presente invención exhiben mayor potencia que los agonistas de CB_2 existentes. Determinados compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de CB_2. Determinados compuestos de la presente invención exhiben mayor selectividad por el CB_2 que los agonistas de CB_2 existentes. Determinados compuestos de la presente invención exhiben potencial para un perfil de efectos secundarios aceptable en seres

humanos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos adicionales.

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, en particular del dolor osteoartrítico. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor osteoartrítico.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor inducido por quimioterapia.

La presente invención proporciona un compuesto para el uso en el tratamiento de dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o animal que lo necesite. La presente invención proporciona un compuesto para el uso en el tratamiento o prevención de dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o animal que lo necesite. La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de dolor osteoartrítico, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o animal que lo necesite.

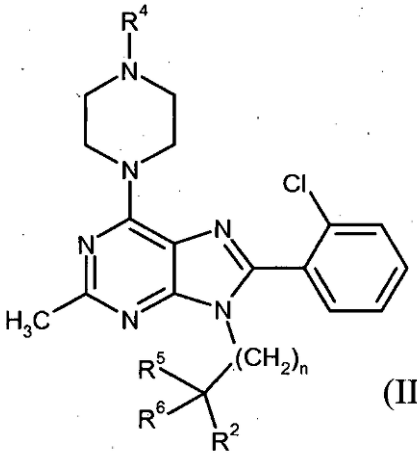
La presente invención proporciona un compuesto para el uso en el tratamiento o prevención de dolor inducido por quimioterapia, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o animal que lo necesite

Se prefiere que los compuestos de la presente invención se usen en el tratamiento de dolor, en particular dolor inflamatorio, más en particular, dolor en las articulaciones, lo más particularmente dolor osteoartrítico.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención se usen en el tratamiento o prevención de dolor, en particular dolor inducido por quimioterapia.

También se ha identificado que agonistas del receptor CB_2 tienen potencial terapéutico en el tratamiento de esclerosis múltiple (Br. J. Pharmacol. (2008) 153, 216-225 y J. Biol. Chem. (2008) 283, 13320-13329). Además, se ha identificado que agonistas de receptor CB_2 tienen potencial para el tratamiento de dolor óseo inducido por cáncer (Life Sciences 86 (2010) 646-653).

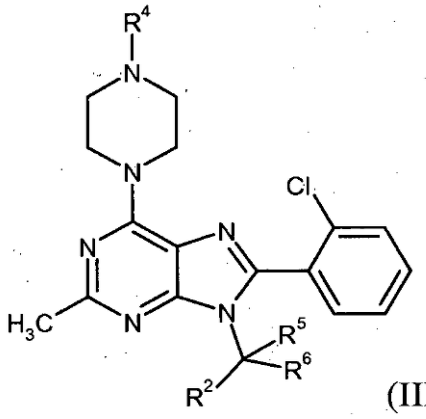
Especies preferentes de la presente invención son compuestos de fórmula:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^2, R^4, R^5, R^6 y n son como se definen en la presente memoria.

Especies preferentes de la presente invención son compuestos de fórmula:



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Se prefieren determinadas clases de compuestos de Fórmula I, II o III. Las siguientes selecciones numeradas describen tales clases preferentes:

1) R^1 es Cl;

2) R^2 es OH o CH_2OH;

3) R^2 es CH_2OH;

4) R^3 es H;

5) R^4 es alquilo C_1-C_2, fluoroalquilo C_1-C_2 o $C(O)CH_3$;

6) R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o $C(O)CH_3$;

7) R^4 es metilo o etilo;

8) R^5 es H o CH_3;

9) R^5 es H;

10) R^6 es H o CH_3;

11) R^6 es CH_3;

12) n es 0;

13) R^5 es H y R^6 es CH_3;

14) R^2 es OH o CH_2OH; y R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o $C(O)CH_3$;

15) R^2 es OH o CH_2OH; y R^4 es metilo o etilo;

16) R^2 es OH o CH_2OH; y R^4 es metilo;

17) R^2 es CH_2OH; R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o $C(O)CH_3$; R^5 es H y R^6 es CH_3.

Sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de la presente invención están contempladas en el ámbito de la presente solicitud.

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se sobreentiende que cuando un grupo es calificado por "definido en el presente documento", dicho grupo abarca la primera definición y más amplia así como cada una y todas las definiciones particulares de dicho grupo.

Como se usa antes y en toda la descripción de la invención, los siguientes términos, a no ser que se indique de otro modo, tendrán los siguientes significados:

Como se usa en el presente documento, el término alquilo C_1-C_2 se refiere a metilo o etilo;

Como se usa en el presente documento, el término fluoroalquilo C_1-C_2 se refiere a un grupo alquilo C_1-C_2 tal

como se define en la presente memoria, en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por flúor e incluye, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Un grupo fluoroalquilo C_1-C_2 preferente es 2-fluoroetilo. Como se usa en el presente documento, los términos "isómero 1" e "isómero 2" se refieren a enantiómeros específicos de compuestos finales o intermedios, "isómero 1" que se refiere al primer compuesto que eluye del proceso cromatográfico descrito e "isómero 2" el segundo. Cuando el término "isómero 1" o "isómero 2" se atribuye primero a un intermedio, el término se mantiene hasta el compuesto final.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de la presente invención que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Tales sales y la metodología convencional para prepararlas son bien conocidas en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); y J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977). Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales clorhidrato y oxalato.

Aspectos de la invención incluyen los ejemplos proporcionados en el presente documento y, si bien el ejemplo proporcionado puede ser de una forma quiral o conformacional, o una sal de los mismos, otros aspectos de la invención incluyen todas las otras formas estereoisómeras y o conformacionales de los ejemplos descritos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento el término "agonistas selectivos de CB_2" o "selectividad por el CB_2" se refiere a compuestos que tienen mayor potencia por el CB_2 que por el CB_1. Preferentemente, los compuestos de la presente invención exhiben una selectividad por el $CB_2 \geq 100$ veces. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención exhiben una selectividad por el $CB_2 \geq 500$ veces. Lo más preferentemente, los compuestos de la presente invención exhiben una selectividad por el $CB_2 \geq 1000$ veces.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se formulan como composiciones farmacéuticas administradas a través de una diversidad de vías de administración. Preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procedimientos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

Los patrones de difracción de rayos X (XRD) de los compuestos de la invención pueden obtenerse en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor®, equipado con una fuente de CuKa λ = 1,54060 Å) un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de salto de 0,009° en 2θ y una velocidad de exploración de 0,5 segundos/salto, y con una divergencia de 0,6 mm, rendijas fijas antidispersión de 5,28 y de detección de 9,5 mm. Una variabilidad en la posición de los picos ± 0,2 en 2θ tendrá en cuenta posibles variaciones sin ocultar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada.

Un compuesto preferente de la presente invención es 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-propan-1-ol; un compuesto más preferente es (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol.

Una forma preferente de (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol está caracterizada por XRD que tienen un pico de difracción (valores 2θ) a 8,26 en combinación con uno o más de los picos seleccionados de 19,68, 14,81 y 13,20; ± 0,2°; preferentemente que tienen picos de difracción a 8,26, y 19,68 en combinación con uno o más de los picos seleccionados de 14,81, y 13,20; ± 0,2°.

Los siguientes Esquemas, Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para elucidar mejor la práctica de la presente invención. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos Esquemas, Preparaciones y Ejemplos son bien conocidas en la técnica y modificaciones apropiadas de las condiciones de reacción, incluyendo la sustitución de disolventes y reactivos comunes, se encuentran dentro de las capacidades del experto en la materia.

Además, el experto en la materia apreciará que, en determinadas circunstancias, el orden en que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requerido para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se ha de sintetizar, del compuesto de partida, y de la labilidad relativa de los restos sustituidos, tal como apreciará también el experto químico. El experto en la materia apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente de la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

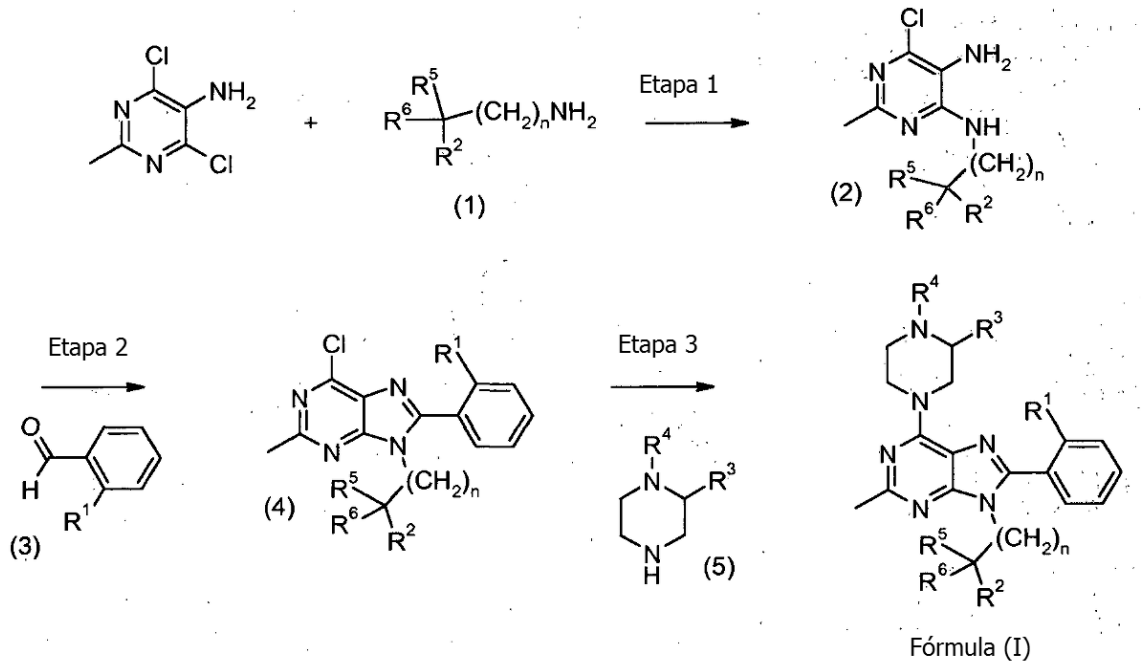
Grupos protectores adecuados incluyen los descritos en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991, en adelante citado como "Greene". Greene indica condiciones apropiadas para la "protección" y "desprotección" de grupos protectores adecuados para ser usados por el experto en la materia.

Los intermedios y productos finales de la presente invención pueden ser posteriormente purificados, si se desea, por técnicas convencionales tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generan usando Symyx Version 3.1.NET con la funcionalidad de nomenclatura de la IUPAC.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen tal como sigue: "Salmuera" significa una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; "BSA" significa albúmina de suero bovino; "DCM" significa diclorometano; "DDQ" significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; "DMAC" significa N-dimetildimetilamina; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "EDTA" significa ácido etilendiaminotetraacético; "EtOAc" significa acetato de etilo; "GDP" significa guanosina difosfato; "HEPES" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; "IPA" significa 2-propanol; "IPAm" significa 2-propilamina; "MeOH" significa metanol; "SCX" significa una columna de resina de intercambio catiónico fuerte basada en sílice, cartucho desechable o equivalente; "SFC" cromatografía en fluido supercrítico; "THF" significa tetrahidrofurano; "*t*BOC" significa *terc*-butoxicarbonilo.

Esquema 1



Puede prepararse un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con las reacciones representadas en el Esquema 1.

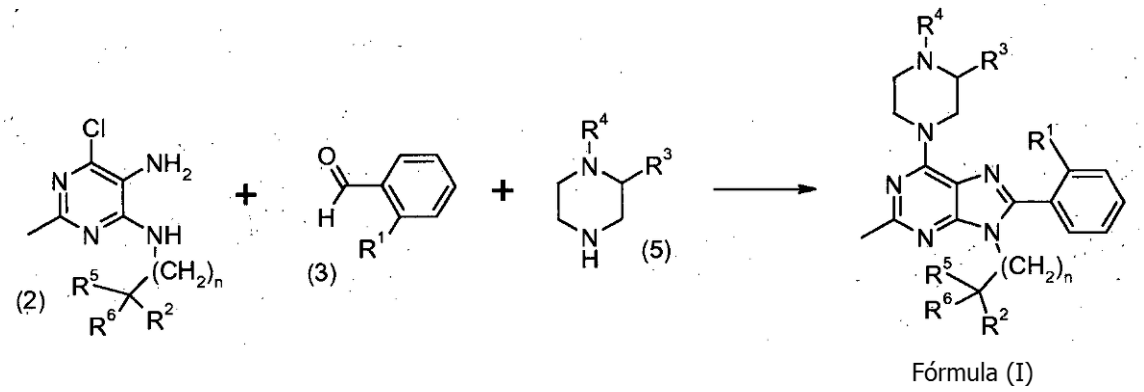
En la Etapa 1, se hace reaccionar 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-ilamina con una amina (1) en una reacción de desplazamiento para proporcionar una diamino pirimidina (2). La reacción puede transcurrir en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como isopropanol a una temperatura elevada tal como a temperatura elevada tal como aproximadamente 100 a 160 °C, preferentemente en un tubo sellado. De forma alternativa, la reacción puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas.

En la Etapa 2, se forma una imina a partir de la diamino pirimidina (2) y un benzaldehído (3) en presencia de un catalizador ácido tal como cloruro férrico sobre sílice, o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tolueno, a una temperatura elevada tal como aproximadamente 70 °C a 110 °C. En ausencia de sílice, pueden añadirse tamices moleculares para eliminar el agua de la reacción. Después de filtración para separar los sólidos y concentración, la ciclación oxidativa de la imina puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de un oxidante tal como DDQ, a una temperatura adecuada tal como aproximadamente -30 a 40 °C para dar una 6-cloropurina de fórmula (4).

En la Etapa 3, una 6-cloropurina (4) se somete a una reacción de desplazamiento con una piperazina (5) para proporcionar una piperazinil purina de Fórmula (I). La reacción puede transcurrir en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura elevada tal como aproximadamente 50 a 100 °C. De forma alternativa, la reacción puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas.

Un experto en la técnica reconocerá que la funcionalidad amina presente en el resto piperazinilo, puede protegerse con un grupo protector adecuado tal como tBOC. Después del desplazamiento en la Etapa 3, el grupo protector puede retirarse seguidamente y la amina acilarse o alquilarse para preparar otros compuestos de Fórmula (I).

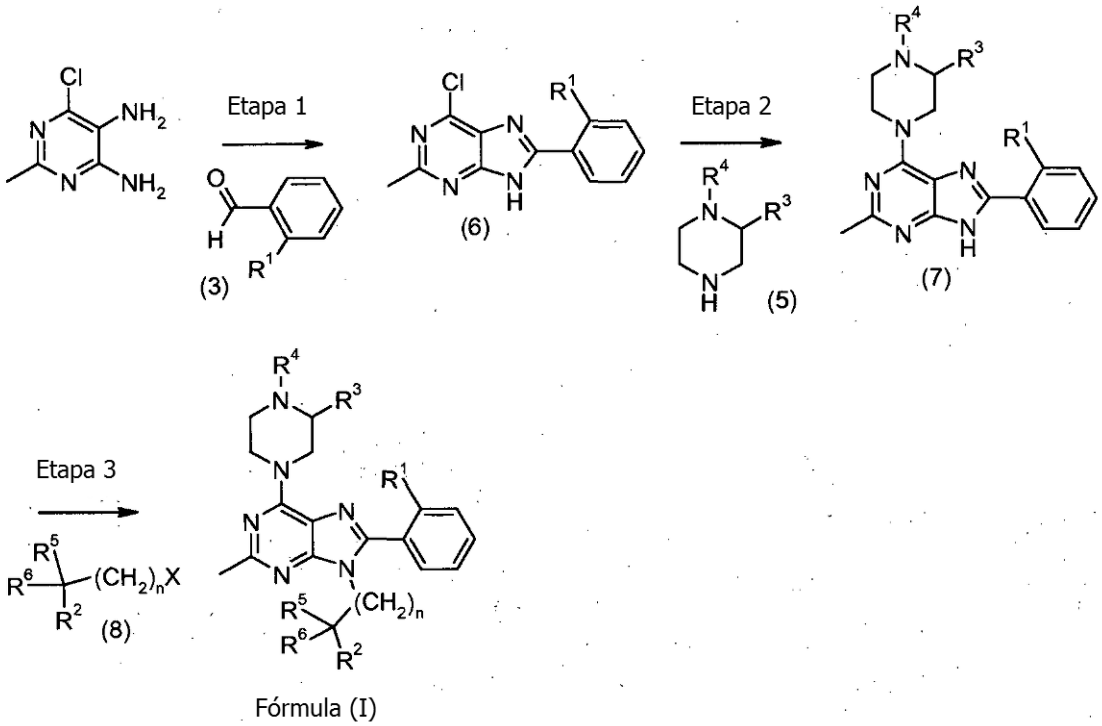
Esquema 2



En el Esquema 2 se representa un procedimiento alternativo de obtención de un compuesto de Fórmula (I).

Se combina una diamino pirimidina (2) junto con un benzaldehído (3) y una piperazina (5) en presencia de un oxidante adecuado, tal como nitrobenceno o ácido acético. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como metoxibenceno, a una temperatura elevada tal como aproximadamente 120 a 150 °C, con la reacción abierta a la atmósfera, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

Esquema 3



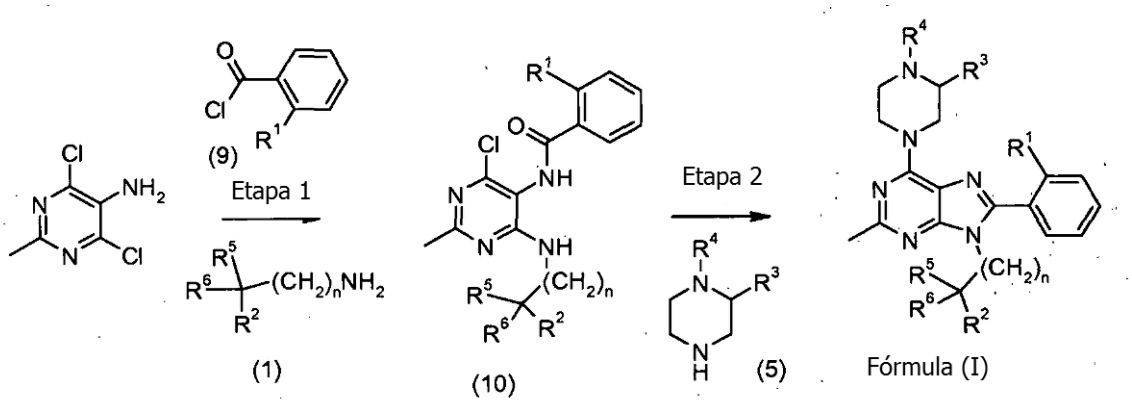
En el Esquema 3 se representa otro procedimiento alternativo de preparación de un compuesto de Fórmula (I).

En la Etapa 1, se hace reaccionar 6-cloro-2-metil-4,5-pirimidindiamina con un benzaldehído (3) para proporcionar una 6-cloropurina (6), esencialmente como se describe en el Esquema 1, Etapa 2, antes. En la Etapa 2, se hace reaccionar una 6-cloropurina (6) con una piperazina (5) para proporcionar una piperazinil purina (7) esencialmente como se describe en el Esquema 1, Etapa 3, antes.

En la Etapa 3, se alquila una piperazinil purina (7) con un haloalcano (8) (en el que X = Br o I) para dar un compuesto de Fórmula (I). El experto en la materia apreciará que existen diversos procedimientos para llevar a cabo tales alquilaciones. Por ejemplo, la piperazinil purina (7) puede tratarse con una base adecuada tal como hidruro de

sodio, hidruro de potasio, carbonato de cesio o de potasio, o bis(trimetilsilil)amida de sodio o de potasio. Disolventes adecuados incluyen disolventes inertes tales como THF, dioxano, DMF, DMAC o N-metil-2-pirrolidinona. Condiciones preferentes usan hidruro de sodio, en THF, a una temperatura adecuada tal como aproximadamente -70 a 50 °C para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de Fórmula (I) en la que R^2 contiene un alcohol terminal, pueden protegerse durante la etapa de alquilación mediante el uso de un grupo protector adecuado y, seguidamente retirar el grupo protector.

Esquema 4



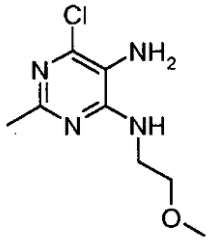
En el Esquema 4 se representa otro procedimiento alternativo más de preparación de un compuesto de Fórmula (I).

En la Etapa 1, se acila 5-amino-4,6-dicloro-2-metipirimidina con un cloruro de benzoilo (9) seguido de desplazamiento con una amina (1) para proporcionar una amino amido pirimidina (10). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como dimetil acetamida o N-metil-2-pirrolidona a una temperatura elevada tal como 60 a 100 °C en presencia de un cloruro de benzoilo (9). Se añade agua y se continúa calentando antes de añadir una base orgánica adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina. Esto va seguido de la adición de una amina (1) con calentamiento continuo.

En la Etapa 2, la amino amido pirimidina (10) se combina con una piperazina (5) en un recipiente sellado para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). La reacción tiene lugar en un disolvente inerte tal como isopropanol, a una temperatura elevada tal como 140 a 180 °C en presencia de una base orgánica adecuada, tal como diisopropiletilamina.

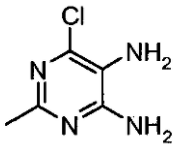
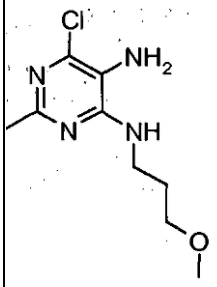
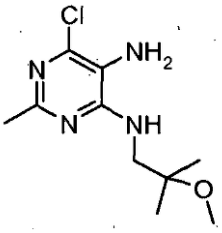
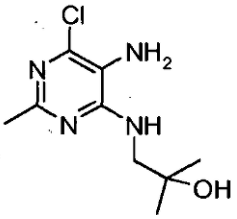
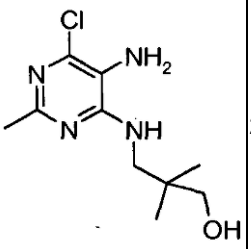
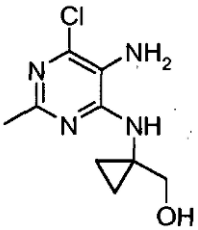
Preparación 1

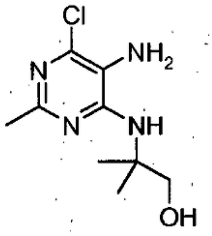
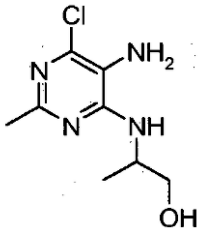
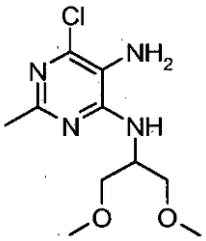
6-Cloro-N4-(2-metoxietil)-2-metilpirimidin-4,5-diamina



Calentar una solución de 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-ilamina (5,0 g, 0,02 mol), 2-metoxietilamina (2,32 g, 0,03 mol) y diisopropiletilamina (3,9 g, 0,03 mol) en isopropanol (70 ml) a 150 °C en un tubo sellado durante 16 h. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y eliminar el isopropanol a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano y lavar con agua y salmuera. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (4:96) para dar el compuesto del epígrafe (5,0 g). EP/EM m/z 217 (M+1).

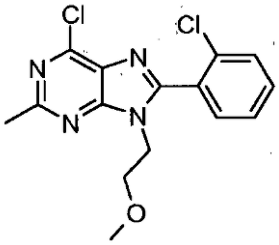
Preparar las diamino pirimidinas de la tabla siguiente siguiendo esencialmente el procedimiento que se describe en la Preparación 1, usando la amina apropiada y 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-ilamina. Purificar las Preparaciones 3, 4 y 7 usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexano. Purificar la Preparación 9 usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetona/hexano. Purificar la Preparación 10 usando Biotage Isolute® SCX-2 (sílice funcionalizada con ácido propilsulfónico) con NH_3 7 M en MeOH como eluyente.

Prep	Nombre químico	Estructura	EP/EM m/z
2	6-Cloro-2-metil-pirimidin-4,5-diamina		159 (M+1)
3	6-Cloro-N4-(3-metoxipropil)-2-metil-pirimidin-4,5-diamina		231 (M+1)
4	6-Cloro-N4-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-metilpirimidin-4,5-diamina		245 (M+1)
5	1-[(5-Amino-6.cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-2-metil-propan-2-ol		231 (M+1)
6	3-[(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetil-propan-1-ol		245 (M+1)
7	1-[(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-ciclopropanol		229 (M+1)

8	1-(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-propan-2-ol		231 (M+1)
9	2-(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-ol		217 (M+1)
10	6-Cloro-N*4*-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2-metil-pirimidin-4,5-diamina		261 (M+1)

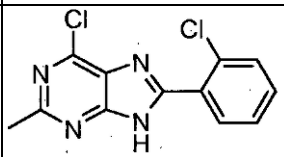
Preparación 11

6-Cloro-8-(2-clorofenil)-9-(2-metoxietil)-2-metil-purina



Calentar una solución de 6-cloro-N4-(2-metoxietil)-2-metilpirimidin-4,5-diamina (5,0 g, 0,023 mol), 2-clorobenzaldehído (4,8 g, 0,03 mol), $FeCl_3$ al 15 % sobre SiO_2 (20 g) en 1,4-dioxano (150 ml) hasta 100 °C durante 16 h. Separar la sílice por filtración a través de tierra de diatomeas, y concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano seco (150 ml) y añadir DDQ (5,2 g, 0,022 mol) a 0 °C, y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Diluir la mezcla de reacción con diclorometano, lavar con solución de hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:n-hexano (40:60) para dar el compuesto del epígrafe (2,9 g). EP/EM m/z 337 (M+1).

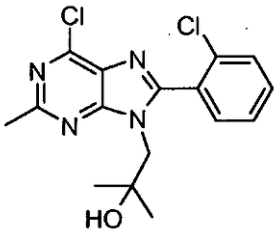
Preparar las fenilpurinas de la tabla siguiente siguiendo esencialmente el procedimiento que se describe en la Preparación 11, usando la diamino pirimidina apropiada y 2-clorobenzaldehído o 2-metilbenzaldehído. Purificar la Preparación 17 usando cromatografía sobre gel de sílice con acetona/hexano como eluyente.

Prep	Nombre químico	Estructura	EP/EM m/z
12	6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-9H-purina		279 (M+1)

13	6-Cloro-8-(2-clorofenil)-9-(3-metoxipropil)-2-metil-purina		351 (M+1)
14	6-Cloro-8-(2-clorofenil)-9-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-metil-purina		365 (M+1)
15	2-[6-Cloro-2-metil-8-(o-tolil)purin-9-il]etanol		303 (M+1)
16	2-[6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il]-2-metil-propan-1-ol		351 (M+1)
17	(±) 2-[6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il]propan-1-ol		337 (M+1)

Preparación 18

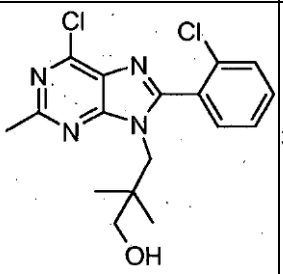
1-(6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il)-2-metil-propan-2-ol



Calentar una mezcla de 1-(5-amino-6-cloro-2-metilpirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (0,5 g, 0,002 mol), 2-clorobenzaldehído (0,6 g, 0,004 mol), ácido *p*-toluenosulfónico (0,1 g) y tamices moleculares (1,0 g) en tolueno (25 ml) hasta 130 °C durante 16 h. Separar los tamices moleculares por filtración a través de tierra de diatomeas, y

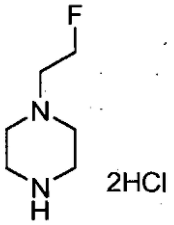
concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano seco (5 ml) y añadir DDQ (0,47 g, 0,002 mol) a 0 °C. Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Diluir la mezcla de reacción con diclorometano, lavar con solución de hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (2:98) para dar el compuesto del epígrafe (0,4 g). EP/EM m/z 351 (M+1).

Preparar la fenilpurina de la tabla siguiente siguiendo esencialmente el procedimiento que se describe en la Preparación 18, usando 3-[(5-amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetil-propan-1-ol y 2-clorobenzaldehído.

Prep	Nombre químico	Estructura	EP/EM m/z
19	3-[6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol		365 (M+1)

Preparación 20

Diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina

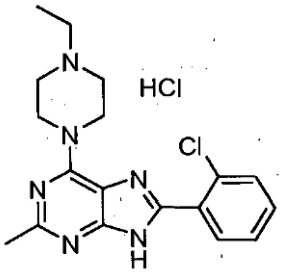


Cargar un recipiente de reacción con N-*terc*-butoxicarbonilpiperazina (1,600 g, 8,590 mmol), carbonato de potasio (3,56 g, 25,77 mmol), yoduro de sodio (catalítico) (10 mg, 66,7 µmol), 1,4-dioxano (20 ml) y 1-bromo-2-fluoroetano (704,0 µl, 9,45 mmol). Calentar la mezcla con agitación a temperatura de reflujo durante la noche. Tras completarse la reacción, enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Repartir el residuo resultante con acetato de etilo y agua. Separar la fase orgánica y secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-carboxílico puro. CG-EM m/z 232 (M).

Añadir HCl 4 N en 1,4-dioxano (21,52 ml, 86,1 mmol) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carboxílico (2,00 g, 8,61 mmol) en diclorometano seco (60 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Agitar durante la noche bajo nitrógeno. Concentrar la reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,78 g). EP/EM m/z 133 (M+1).

Preparación 21

Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina

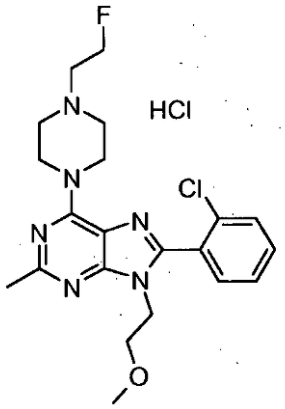
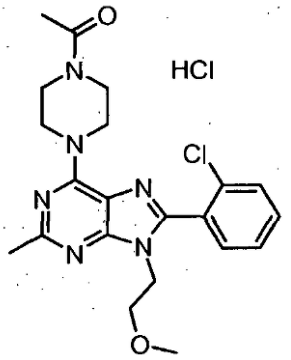
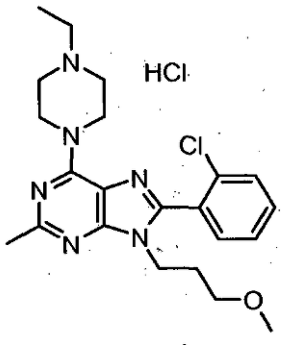
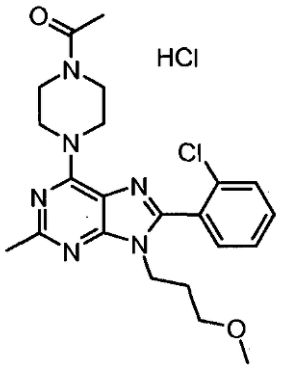


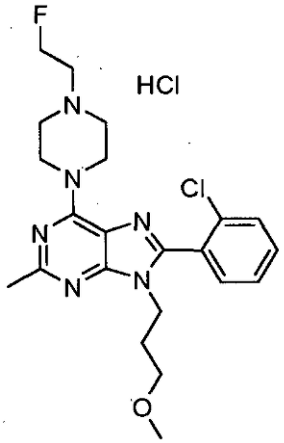
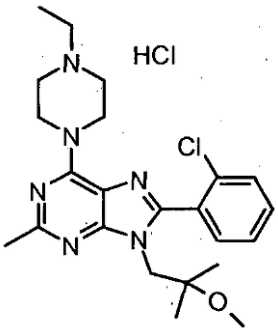
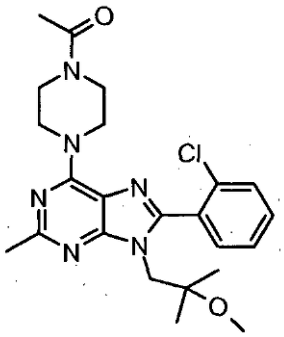
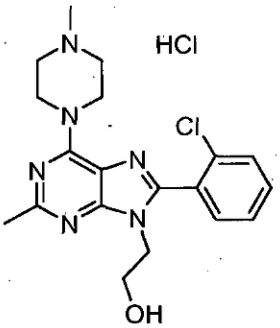
Calentar una solución de 6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9H-purina (0,5 g, 0,0017 mol), N-etil piperazina (0,22g, 0,0019 mol) y trietil amina (0,22 g, 0,0022 mol) en etanol (10 ml) a 90 °C durante 8 h. De forma alternativa, calentar la reacción con irradiación de microondas. Tras completarse la reacción, concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano seco y lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo en una columna de gel de sílice usando MeOH:DCM (2:98) como eluyente para dar 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina (0,25 g). Añadir HCl (solución 2 M en etanol) (1,0 eq) en la mezcla de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina (0,25 g, 0,0007 mol) en éter seco (2,5 ml) a 0 °C y agitar durante una hora a temperatura ambiente. Filtrar el precipitado, lavar con éter y DCM. Secar a vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,275 g) como un sólido blanco. EP/EM m/z 357 (M+1).

De forma alternativa, preparar la sal HCl disolviendo la base libre en acetona, acetonitrilo: agua 1:1, u otro disolvente orgánico adecuado, luego añadir con agitación una solución de HCl acuosa o en éter. A continuación, liofilizar para proporcionar la sal clorhidrato.

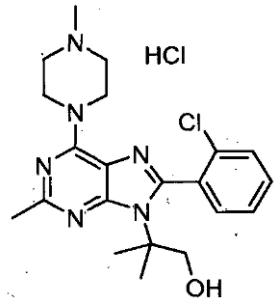
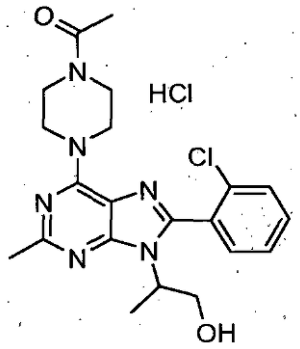
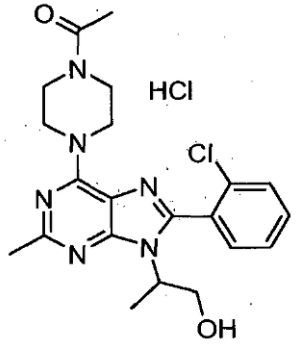
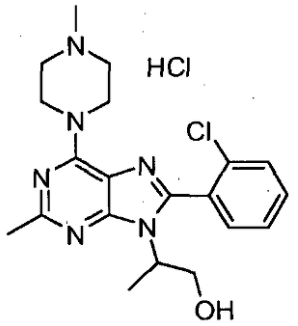
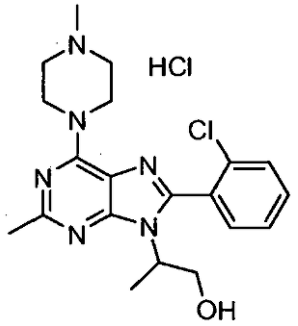
Preparar las fenil piperazinilpurinas de la tabla siguiente siguiendo esencialmente el procedimiento que se describe en la Preparación 21, usando la piperazina sustituida de forma apropiada y 6-cloropurina sustituida. A no ser que se indique de otro modo, purificar los productos base libre usando cromatografía sobre gel de sílice en fase normal con acetona/hexano o MeOH/DCM como eluyente.

Ej o Prep	Nombre químico	Estructura	EP/EM m/z
Prep 22	14-[8-(2-Clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il] piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo		501 (M+1)
Ej 1	Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-9-(2-metoxietil)-2-metil-purina		415 (M+1)

Ej 2	Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-9-(2-metoxietil)-2-metil-purina		433 (M+1)
Ej 3	Clorhidrato de 1-[4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-metoxietil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-il]etanona		429 (M+1)
Ej 4	Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-9-(3-metoxipropil)-2-metil-purina		429 (M+1)
Ej 5	Clorhidrato de 1-[4-[8-(2-clorofenil)-9-(3-metoxipropil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-il]etanona		443 (M+1)

Ej 6	Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-9-(3-metoxipropil)-2-metil-purina		447 (M+1)
Ej 7	Clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-9-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-metil-purina		443 (M+1)
Ej 8	1-[4-[8-(2-Clorofenil)-9-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il] piperazin-1-il]etanona		457 (M+1)
Ej 9	Clorhidrato de 2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il) purin-9-il]etanol		387 (M+1)

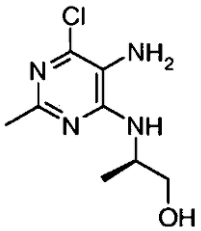
Ej 10	Clorhidrato de 1-[4-[9-(2-hidroxietil)-2-metil-8-(o-tolil)purin-6-il] piperazin-1-il]etanona		395 (M+1)
Ej 11	Clorhidrato de 2-[2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-8-(o-tolil)purin-9-il] etanol		367 (M+1)
Ej 12	Clorhidrato de 1-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il) purin-9-il]-2-metil-propan-2-ol		415 (M+1)
Ej 13	Clorhidrato de 1-[4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-il]etanona		443 (M+1)
Ej 14	Clorhidrato de 3-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il) purin-9-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol		429 (M+1)

Ej 15	Clorhidrato de 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-2-metil-propan-1-ol[a]		415 (M+1)
Ej 16	Clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-9-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 1[b]		429 (M+1)
Ej 17	Clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-9-(2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 2[b]		429 (M+1)
Ej 18	Clorhidrato de 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-propan-1-ol, Isómero 1[c]		401 (M+1)
Ej 19	Clorhidrato de 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-propan-1-ol, Isómero 2[c]		401 (M+1)

[a] HPLC preparativa de fase inversa, Waters® Xbridge, Eluyente: Acetonitrilo/ Agua 9 a 100% pH10 (NH_4CO_3).
[b] Purificar por separación quiral: Diacel OJ-H SFC, Eluyente: MeOH al 12 % (0,2 % de IPAm)/CO_2. Isómero 1 (100% ee) e Isómero 2 (91,1% ee).
[c] Purificar por separación quiral: Diacel AD-H SFC, Eluyente: 10 % de IPA (0,2 % de dietilmetilamina)/CO_2. Isómero 1 (100% ee) e Isómero 2 (100% ee).

Preparación 23

(2R)-2-[(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]propan-1-ol

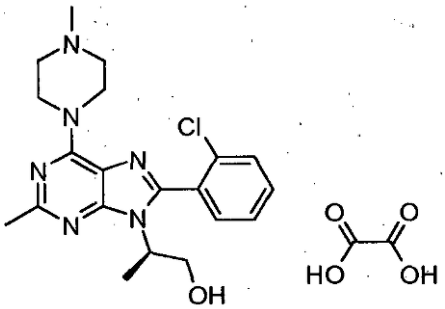


Cargar 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-ilamina (307 g, 1,72 mol) en un matraz con reborde de 10 l montado en una manta isotérmica equipado con un agitador superior, condensador de serpentín de reflujo, termómetro y embudo de adición. A continuación añadir alcohol isopropílico (3,45 l) al matraz y agitar para dar una solución amarillo pálido transparente. Añadir trietilamina (456,7 ml, 3,28 mol) al matraz en una porción mientras se agita y calienta hasta 50 °C. Añadir lentamente (R)-(-)-2-amino-1-propanol (194,30 g, 202,10 ml, 2,59 mol) desde el embudo de adición durante 30 minutos. Después de finalizar la adición, calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 26 horas. Dejar que la reacción se enfríe. Añadir más (R)-(-)-2-amino-1-propanol (64,77 g, 67,37 ml, 862,26 mmol, 0,5 eq) y trietilamina (174,51 g, 240,37 ml, 1,72 mol, 1,0 eq) a la mezcla de reacción y llevar a reflujo durante 18 h. Dejar que la mezcla de reacción se enfríe. Añadir más (R)-(-)-2-amino-1-propanol (32,38 g, 33,68 ml, 431,13 mmol, 0,25 eq) y trietilamina (87,25 g, 120,18 ml, 862,26 mmol, 0,5 eq) a la mezcla de reacción y calentar hasta reflujo durante 6 horas. Dejar enfriar mientras se agita a temperatura ambiente durante 48 h.

Eliminar el disolvente por evaporación rotatoria para proporcionar un semisólido blanquecino. Añadir agua (500 ml) y eliminar el isopropanol de la suspensión blanca resultante por evaporación rotatoria. Recoger el sólido blanco por filtración y lavar con agua (1 × 200 ml, 1 × 130 ml). Secar el sólido blanco en un horno de vacío sobre hidróxido de potasio a 50 °C para proporcionar el compuesto del epígrafe (222,6 g). EP/EM m/z 217 (M+1).

Ejemplo 20

(2R)-2-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol; ácido oxálico



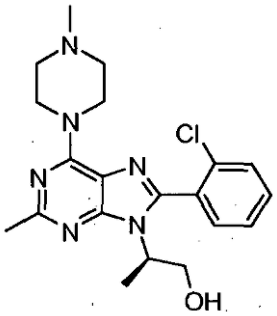
Disolver (2R)-2-[(5-amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]propan-1-ol (228 g, 1,05 mol) y 1-metilpiperizina (210,80 g, 233,9 ml, 2,1) en dimetil sulfóxido (3,16 l) en un reactor con camisa de 10 l abierto al aire. Añadir 2-clorobenzaldehído (221,88 g, 1,58 mol) al matraz seguido de trietilamina (127,78 g, 176 ml, 1,26 mol) y nitrobenceno (129,55 g, 1,05 mol). Calentar la mezcla hasta 140 °C durante 3,5 h y luego dejar enfriar. Agitar a temperatura ambiente durante 18 h.

Verter la mezcla de reacción en agua (7,5 l) contenida en un matraz de 20 l mientras se agita. Después de 30 minutos extraer el aceite color pardo oscuro con diclorometano (1 × 7,5 l, 1 × 5 l) y separar la fase orgánica. Secar las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar para proporcionar un aceite. Disolver el aceite en tetrahidrofurano (3,2 l) y tratar con una solución de ácido oxálico (94,74 g, 1,05 mol, 1 eq) en tetrahidrofurano (2,1 l) con agitación rápida. Calentar la mezcla de reacción hasta 45 °C durante 15 min y a continuación filtrar la mezcla

caliente bajo filtración por gravedad. Lavar la torta del filtro varias veces con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1) y finalmente con éter, mientras se agitan manualmente los sólidos. Secar los sólidos en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido color pardo claro (329,4 g). $[\alpha]_D$ @ 20 °C = -6, Conc = 0,101 g/100 ml (MeOH).

Ejemplo 20a

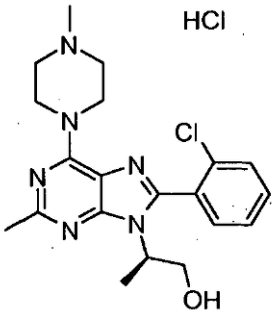
(2R)-2-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol



Añadir sal oxalato de (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol (330,3 g, 674,17 mmol) a una solución rápidamente agitada de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,01 l, 2,02 mol). Agitar durante 20 min y a continuación extraer con diclorometano (5 l, luego 2,5 l), lavar con agua (2,5 l), y luego con salmuera (1,5 l). Añadir material base libre adicional (15,3 g) (generado en reacciones a escala piloto, esencialmente como se ha descrito antes) a la solución de diclorometano. Secar la solución de diclorometano sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar para proporcionar un sólido cristalino dorado. Secar el sólido bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (264,5 g). EP/EM m/z 401,2 (M+1). $[\alpha]^{20}_D$ -4,1 (c 1, MeOH).

Ejemplo 20b

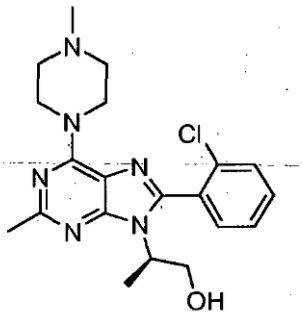
Clorhidrato de (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol



Disolver (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol (15,29 g, 38,14 mmol) en éter dietílico (114 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de entrada de nitrógeno y tratar con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (9,53 ml, 38,14 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h y a continuación recoger los sólidos por filtración a vacío. Lavar con éter dietílico (300 ml) y a continuación secar bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (12,1 g). EP/EM m/z 401,2 (M+1 - HCl).

Ejemplo 20c

(2R)-2-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol

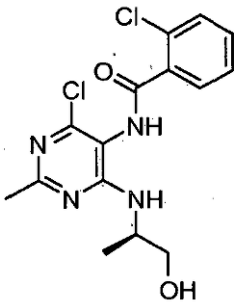


En un matraz de 2 l, tratar (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol (202,1 g, 504,10 mmol) con acetonitrilo (1,26 l) y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Recoger los sólidos por filtración, lavar con acetonitrilo (250 ml), secar al aire y luego secar bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del epígrafe puro (134,1 g). Determinar la pureza óptica por SFC quiral para mostrar un enantiómero único. EP/EM m/z 401,2 (M+1). Condiciones de la HPLC quiral: Diacel AD-H, 10 % de IPA, 0,2 % de isopropilamina, 89,8 % de dióxido de carbono supercrítico, UV (220 nm), T_R = 4,22 min, 100 % ee.

Ruta alternativa para (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol

Preparación 23a

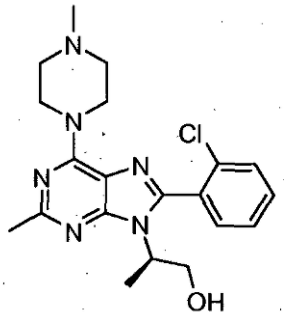
2-Cloro-N-[4-cloro-6-[[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-2-metil-pirimidin-5-il]benzamida



Combinar cloruro de 2-clorobenzoilo (10,44 g, 57,86 mmol), 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (10 g, 56,17 mmol) y N-metilpirrolidona (44 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con condensador de reflujo, barra de agitación y entrada/salida de nitrógeno y calentar hasta 80 °C durante 5 h. Añadir agua (506 µl) y continuar agitando bajo las condiciones de calentamiento durante 20 min antes de añadir diisopropiletilamina (29,4 ml, 168,52 mmol). A continuación añadir (R)-(-)-2-amino-1-propanol (6,23 ml, 79,77 mmol) en una porción, seguido por un aclarado con N-metilpirrolidona (10 ml). Continuar calentando a 80 °C durante 17 h. Dejar que la solución de reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y luego añadir agua (112 ml, gota a gota, mediante un embudo de adición durante 10 minutos. Continuar agitando a temperatura ambiente durante 35 min y luego verter en acetato de etilo (300 ml). Separar las fases y extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 200 ml). Lavar las porciones orgánicas reunidas con agua (200 ml) y luego con salmuera (200 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar para proporcionar un aceite naranja. Triturar este con éter *terc*-butil metílico para proporcionar un sólido blanco, después recoger por filtración. Secar los sólidos en el filtro durante 0,5 h y luego en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del epígrafe (15,1 g). EP/EM m/z 355,0 / 357,0 (M+1).

Ejemplo 20d

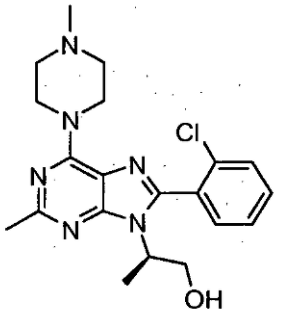
(2R)-2-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol



Combinar 2-cloro-*N*-[4-cloro-6-[[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]amino]-2-metil-pirimidin-5-il]benzamida (13,0 g), IPA (11 ml), de *N*-metilpiperizina (7,1 ml) y diisopropiletilamina (7,0 ml) en un autoclave de Parr de 300 ml con agitador mecánico. Sellar el recipiente de reacción y calentar hasta 160 °C durante 24 h. Evaporar todos los materiales volátiles, disolver en diclorometano (100 ml) para dar una solución oscura. Lavar con agua (2 × 50 ml), secar usando una frita hidrófoba y evaporar todo el disolvente a presión reducida. Tomar el sólido resultante y disolver en acetonitrilo (85 ml) y agitar. Después de 1,5 h recoger los sólidos por filtración y secar al aire, antes de secar bajo vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (10,73 g). Determinar la pureza óptica por SFC quiral para mostrar un único enantiómero. EP/EM m/z 401,2 (M+1). Condiciones de la HPLC quiral: Diacel AD-H, 10 % de IPA, 0,2 % de isopropilamina, 89,8 % de dióxido de carbono supercrítico, UV (220 nm), T_R = 4,22 min, 100% ee.

Ejemplo 20e

(2R)-2-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol



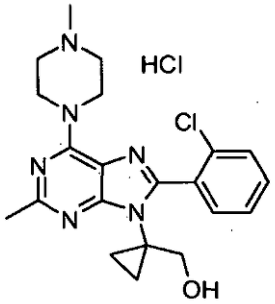
Mezclar (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol (800 mg, Ejemplo 20a) con acetonitrilo (5 ml). Agitar la solución color pardo transparente resultante a 500 rpm a temperatura ambiente, y después de un minuto de agitación, comienza a precipitar un sólido blanco. Agitar la muestra durante 10 min para dejar que el máximo posible de material precipite en la solución. Aislar el sólido blanco por filtración a vacío y aclarar con 1 ml de acetonitrilo. Secar el material en un horno de vacío a 85 °C durante una hora para recuperar 505 mg. En la tabla siguiente se muestran los picos de difracción de XRD usando radiación de CuKa como fuente (λ = 1,54060 Å).

Pico	Ángulo (°2θ) +/- 0,2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)	valor d (Angstroms)
1	8,26	100,00	10,69
2	19,68	96,50	4,51
3	14,81	60,60	5,98
4	13,20	59,20	6,70
5	23,92	57,10	3,72
6	15,97	53,30	5,55
7	23,08	49,60	3,85

8	25,70	44,40	3,46
9	10,93	37,90	8,09
10	21,02	27,90	4,22

Ejemplo 21

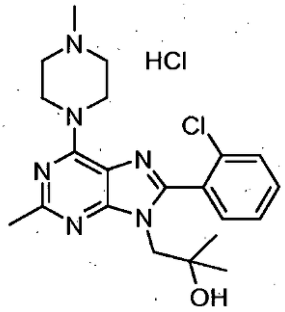
Clorhidrato de {1-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-ciclopropil}metanol

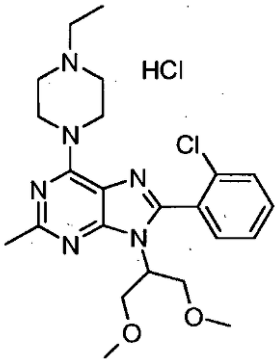


Agitar una solución de 1-(5-amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopropil]-metanol (1,165 g, 5,09 mmol) y N-metilpiperizina (622,70 µl, 5,60 mmol) en metoxibenceno (15,28 ml) con el matraz abierto al aire. Añadir, en una porción, 2-clorobenzaldehído (860,03 µl, 7,64 mmol), seguido de nitrobenceno (522,22 µl, 5,09 mmol) y aumentar la temperatura hasta 140 °C. Agitar la reacción a 140 °C durante 10 h. Transferir la reacción a un evaporador rotatorio para eliminar los volátiles. Diluir con ácido clorhídrico 2 N (500 ml) y lavar con diclorometano (500 ml). Desechar la fase orgánica y tratar las fracciones ácidas con hidróxido de sodio acuoso concentrado hasta pH = 14. Extraer el producto con diclorometano, secar sobre $MgSO_4$ y evaporar para proporcionar un aceite color pardo.

Purificar el material bruto usando SFC de fase normal (columna de dinitrofenilo, 20 % de MeOH (0,2 % de dietilmetilamina), 80 % de CO_2). Preparar la sal HCl disolviendo la base libre en agua:acetonitrilo, 2:1 u otro disolvente orgánico adecuado, luego añadir con agitación una solución de HCl acuoso o en éter. Liofilizar para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto del epígrafe (390 mg) como un sólido. EP/EM m/z 413 (M+1).

Preparar las fenilpiperazinilpurinas de la tabla siguiente siguiendo esencialmente el procedimiento que se describe en el Ejemplo 21, usando la diaminopirimidina sustituida de forma apropiada, 2-clorobenzaldehído y N-metil o N-etilpiperazina.

Ej	Nombre químico	Estructura	EP/EM m/z
22	Clorhidrato de 1-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-2-metil-propan-2-ol [a]		415 (M+1)

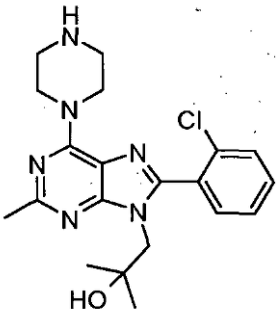
23	Clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-9-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2-metil-9H-purina [b]		459 (M+1)

[a] Purificar por HPLC de fase inversa preparativa: Phenomenex Gemini®, Columna C-18 de 5 micrómetros; Eluyente: acetonitrilo de 10 a 100 % en agua con TFA al 0,1 %.

[b] Purificar por cromatografía sobre gel de sílice en fase normal. Eluyente: NH_3 7 M 0-10 % en MeOH/ DCM.

Preparación 24

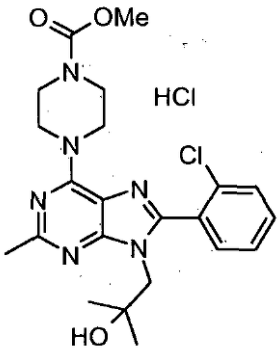
1-[8-(2-Clorofenil)-2-metil-6-piperazin-1-il-purin-9-il]-2-metil-propan-2-ol



Añadir ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de 4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,9 g, 0,0038 mol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Inactivar la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar el compuesto del epígrafe (1,5 g). EP/EM m/z 401 (M+1):

Ejemplo 24

Clorhidrato de 4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo



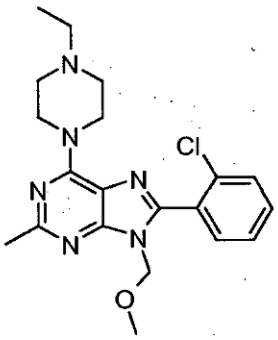
Añadir cloroformiato de metilo (0,29 g, 0,0031 mol) a una solución de 1-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-piperazin-1-il-purin-9-il]-2-metil-propan-2-ol (0,001 mol, 0,5 g) y piridina (2,0 ml) en diclorometano seco (3 ml) a 0 °C y agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Inactivar la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con

diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar el residuo en una columna de gel de sílice usando metanol:diclorometano (3:97) como eluyente para dar 4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo (0,3 g). EP/EM m/z 459 (M+1).

Añadir HCl (solución 2,0 M en éter) (0,023 g, 0,0006 mol) a una solución de 4-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metil-purin-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo (0,3 g, 0,0006 mol) en éter (4 ml) a 0 °C y agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Filtrar el precipitado, lavar con éter y secar bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,24 g) como un sólido blanco. EP/EM m/z 459 (M+1).

Ejemplo 25

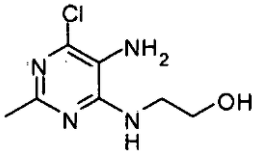
8-(2-Clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-9-(metoximetil)-2-metil-purina



Añadir hidruro de sodio (0,031 g, 0,0013 mol) a una solución de 8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina (0,233 g, 0,00065 mol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0 °C. Agitar la mezcla de reacción durante 15 min, luego enfriar hasta -30 °C y añadir éter bromometil metílico (0,081 g, 0,00065 mol). Calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una hora. Inactivar la mezcla de reacción con agua, eliminar el tetrahidrofurano por evaporación y luego extraer la mezcla de reacción con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar el residuo. Purificar el residuo por HPLC de fase inversa preparativa (columna X-Bridge, NH_4OAc 5 mM / acetonitrilo) para dar el compuesto del epígrafe (0,029 g). EP/EM m/z 401 (M+1).

Preparación 25

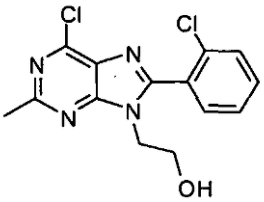
2-[(5-Amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]etanol



Cargar un autoclave de 1 l con 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (50,0 g, 0,281 mol), 2-amino etanol (18,8 g, 0,309 mol), diisopropiletilamina (54,5 g, 0,421 mol) e IPA (500 ml). Calentar la mezcla hasta 145 - 155 °C, con agitación durante 24 a 30 h. Enfriar la reacción hasta 25 - 30 °C. Concentrar la mezcla de reacción, eliminar el disolvente bajo vacío por debajo de 50 °C. Cargar DCM (500 ml) en la mezcla y agitar a 10 - 25 °C durante 2 h. Filtrar la mezcla y secar la torta en el horno a 45 - 50 °C para dar el producto como un sólido amarillo pálido (35,0 g). RMN de ^1H (dmso-d_6): δ 6,76 (s, 1H); 4,79 (s, 3H); 3,53-3,37 (m, 4H); 2,09 (s, 3H).

Preparación 26

2-[6-Cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il]etanol

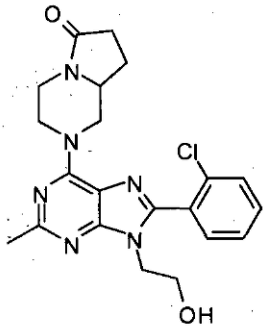


Cargar un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml con 2-[(5-amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-

il)amino]etanol (13,0 g, 0,064 mol) y 1,4-dioxano (300 ml). Añadir 2-clorobenzaldehído (13,5 g, 0,096 mol) seguido de cloruro de hierro(III), 5 % en peso sobre gel de sílice (37,5 g) en una porción. Calentar la mezcla hasta 100 - 105 °C durante 48 h. Enfriar hasta 20-35 °C, filtrar y aclarar la torta con 1,4-dioxano (40 ml). Combinar los filtrados y concentrar bajo vacío. Disolver el residuo con diclorometano (260 ml, 20 ml/g) y enfriar hasta 0 - 5 °C. Añadir 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (14,5 g, 0,064 mol) a 0 °C, calentar la mezcla hasta 10 - 25 °C, y agitar durante 2 h. Filtrar y aclarar la torta con etanol (100 ml) y combinar los filtrados. Concentrar los filtrados bajo vacío para dar un residuo oscuro. Volver a disolver el residuo con diclorometano (300 ml), lavar esta solución con hidróxido de sodio acuoso 1 N hasta pH 10 - 11 seguido de agua (2 × 60 ml). Concentrar la fase orgánica para dar un material bruto. Purificar el material bruto sobre 400 de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (50:1) para proporcionar un sólido amarillo (6,5 g). RMN de ^{1}H (dmso-d_6): δ 7,73-7,56 (m, 4H); 4,83 (t, *J* = 6Hz, 1H); 4,12 (t, J = 6Hz, 2H); 3,61 (q, J = 6Hz, 2H); 2,73 (s, 3H).

Preparación 27

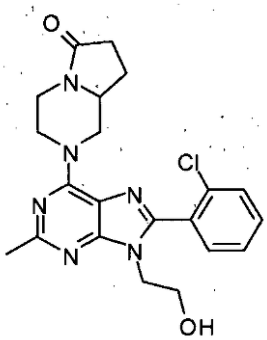
(±)-2-[8-(2-Clorofenil)-9-(2-hidroxietil)-2-metil-purin-6-il]-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona



Cargar un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml con 2-[6-cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-purin-9-il]etanol (13,3 g, 0,0412 mmol) y etanol (200 ml), seguido de 2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (6,365 g, 0,0453 mol) y trietilamina (14,8 ml, 3,5 eq). Calentar la mezcla hasta 80 - 85 °C durante 24 h. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y concentrar bajo vacío para dar un sólido amarillo como producto bruto. Purificar el material bruto por cromatografía en columna, usando 400 g de gel de sílice y eluir con diclorometano/metanol (50:1), para dar el producto como un sólido amarillo (13,3 g). RMN de ^{1}H (dmso-d_6): δ 7,55-7,41 (m, 4H); 5,72 (s ancho, 2H); 4,16-3,92 (m, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,71-3,68 (m, 1H); 3,02-2,93 (m, 2H); 2,74 (m, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,44 (m, 2H); 2,32-2,29 (m, 1H); 1,76-1,69 (m, 1H).

Ejemplo 26

2-[8-(2-Clorofenil)-9-(2-hidroxietil)-2-metil-purin-6-il]-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 2

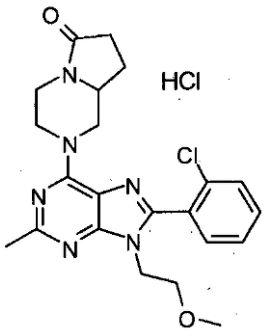


Disolver (±)-2-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxietil)-2-metil-purin-6-il]-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (19,0 g) en metanol (400 ml). Separar los enantiómeros usando cromatografía en fluido supercrítico (columna AD-H, 250 × 30 mm, 5 µm); Fase móvil: A: CO_2 supercrítico; B: MeOH dietilamina al 0,05 %, A: B = 75:25 a 85 ml/min. La longitud de onda de detector es 254 nm. Evaporar los disolventes para obtener un sólido amarillo del Pico 2. Disolver el diclorometano (100 ml), lavar con agua (2 × 30 ml), decantar y concentrar la solución orgánica bajo vacío por debajo de 50 °C para dar 7,2 g (99,8 % ee) de Isómero 2 como un sólido blanco.

Ejemplo 27

Clorhidrato de 2-[8-(2-clorofenil)-9-(2-metoxietil)-2-metil-purin-6-il]-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-

6-ona, Isómero 2



Cargar un matraz de 100 ml con 2-[8-(2-clorofenil)-9-(2-hidroxietil)-2-metil-purin-6-il]-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 2 [C09111070-E] (3,3 g, 7,73 mmol) y DMF (35 ml) seguido de yoduro de metilo (1,24 g, 8,50 mmol). Añadir NaH al 60 % (0,59 g, 13,9 mmol) en porciones a 10 - 25 °C y agitar durante 2 h. Verter la mezcla en agua (100 ml) mientras se agita y extraer la solución con acetato de etilo (3 × 50 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con agua (2 × 50 ml) y concentrar bajo vacío para dar un aceite. Purificar el material bruto por cromatografía sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con diclorometano/metanol (50:1) para dar un sólido amarillo. Volver a disolver el sólido en acetato de etilo (40 ml) y añadir una solución de HCl 1 N en acetato de etilo lentamente hasta que precipita un sólido. Agitar a temperatura ambiente durante 2 h, filtrar la torta y lavar con acetato de etilo (10 ml). Secar la torta bajo vacío para dar 2,8 g del compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (98,0 % ee); EP/EM m/z 441,3 (M+1).

Ensayos funcionales *in vitro* de CB_1 y CB_2

Los compuestos ejemplificados se prueban en modo agonista usando un ensayo de unión a GTP-γ-^{35}S basado en SPA (ensayo de proximidad de centelleo). Todos los componentes del ensayo se preparan en tampón de ensayo constituido por HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, (pH 7,4 a temperatura ambiente). Se efectúan diluciones semilogarítmicas del compuesto en tampón de ensayo que contiene BSA (final 0,125 %). La unión a GTP-γ-^{35}S se mide en un formato de 96 pocillos usando una técnica de captura de membrana completa para el ensayo de CB_1 y modificaciones de una técnica de captura de anticuerpos previamente descrita (DeLapp et al. J Pharmacol Exp Ther 289:946-955, 1999) para el ensayo de CB_2. Todas las incubaciones se efectúan a temperatura ambiente.

CB_1:

Se añaden membranas hCB_1-CHO, GDP (1 luM final), y saponina (10 ug/ml final) a tampón de ensayo y se homogeneizan. Se añaden los compuestos diluidos, GTP-γ-^{35}S (500 nM final) y las membranas a la placa de ensayo y se incuban durante 30 minutos. A continuación, se añade 1 mg/pocillo de perlas de SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo, y las placas se sellan, se agitan vorticialmente y se incuban durante una hora más. A continuación las placas se centrifugan a 700 x g durante 10 minutos y se realiza el recuento durante 1 minuto por pocillo usando un contador de centelleo.

CB_2-Sf9:

Se añaden membranas hCB_2-Sf9 y GDP (1uM final) a tampón de ensayo y se homogeneizan. Los compuestos diluidos y las membranas se añaden a la placa de ensayo y se preincuban durante 15 minutos. A esto le sigue la adición de GTP-γ-^{35}S (500 nM final) y otros 35 minutos de incubación. A continuación se añaden una mezcla que contiene detergente Nonidet P40 (0,2 % final), anticuerpos anti-Gi (dilución final de 1:362), y 1,25 mg de perlas de ensayo de proximidad de centelleo recubiertas de anticuerpos anti-conejo. A continuación las placas se sellan, se agitan vorticialmente, y se incuban durante 2 horas más antes de centrifugar y realizar el recuento al igual que para CB_1.

Con el fin de analizar los datos, se resta en primer lugar la señal de fondo de todos los pocillos. Se determina el porcentaje de eficacia agonista normalizando los datos de respuesta a la dosis de agonista/agonista inverso con respecto a la respuesta obtenida para un agonista completo (metanandamida). Los datos se analizan usando un ajuste logístico reducido de 4 parámetros con Activity Base y XLFit3.

Todos los compuestos ilustrados se ensayaron esencialmente tal y como se describe anteriormente y se encontró que cada uno tenía un valor CE_{50} relativo para el CB_2 de ≤ 100 nM. El Ejemplo 6 tiene un valor CE_{50} relativo para el CB_2 de 2,7 nM y para el CB_1 de >100000 nM. El Ejemplo 19 tiene un valor CE_{50} relativo para el CB_2 de 22,4 nM y para el CB_1 de >100000 nM.

Así, los compuestos de la presente invención muestran actividad CB_2 *in vitro*. Además, los compuestos de la presente invención presentan selectividad por el CB_2 sobre el CB_1 y, por tanto, proporcionan un potencial limitado en

cuanto a los efectos secundarios mediados centralmente.

Desplazamiento de 3H–CP55940 de receptores CB_2 humanos y de rata

Se utilizaron los métodos de Felder et al. (Mol. Pharmacol. 48:443-450, 1995) con ligeras modificaciones. Específicamente, se lavaron mediante centrifugación homogeneizados de membranas de células que expresan de modo estable o temporal el receptor CB_2 humano o de rata y se diluyeron en un tampón de Tris HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM, y BSA al 0,1 %. Se definió la unión específica de 3H–CP55940 con CP55940 1µM. Se probó la capacidad de los compuestos para desplazar la unión específica de 3H–CP55940 en un intervalo de concentraciones en el tampón Tris, $MgCl_2$, EDTA, BSA en presencia de dimetilsulfóxido al 1 % incubando a temperatura ambiente durante 90 minutos en un volumen de 300 µl. Se pretrataron microplacas de 96 pocillos Unifilter con polivinilpirrolidona al 0,5 %, polisorbato 20 al 0,1 % en agua, se lavaron tres veces con tampón Tris frío. La mezcla de reacción se transfirió entonces a la placa de filtración inmediatamente antes de terminar la incubación mediante filtración rápida y tres lavados de 200 µl con tampón Tris frío. Tras el secado de las placas de filtración, se añadió a cada pocillo MicroScint 20, la placa se selló y se contó para determinar las desintegraciones por minuto. Se representaron las curvas de desplazamiento y los valores de Ki resultantes se determinaron utilizando Graphpad Prism.

El Ejemplo 8 presenta un valor Ki del receptor humano de 142 nM y un valor Ki del receptor de rata de 37,5 nM. El Ejemplo 13 presenta un valor Ki del receptor humano de 65,2 nM y un valor Ki del receptor de rata de 215 nM.

Así pues, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención se unen a receptores CB_2 tanto humanos como de rata *in vitro*.

Modelo de monoyodoacetato (MIA)

Para todos los estudios se usaron ratas Lewis macho de aproximadamente 8 semanas de edad en el momento de la inyección de MIA para medir el dolor en el modelo MIA. Las ratas se alojan en grupos de 2 o 3 por jaula y se mantienen a una temperatura constante y en un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. Los animales tienen libre acceso a la comida y al agua todo el tiempo excepto durante la recogida de datos.

En el modelo MIA convencional, se inyectan en la rodilla derecha de cada rata 0,3 mg de MIA en 50 ul de solución salina y en la rodilla izquierda 50 ul de solución salina. El dolor se mide a distintos tiempos tras la inyección con MIA (normalmente no antes del día 10 tras la inyección con MIA) usando una prueba de incapacidad. Esta mide la diferencia del peso apoyado en la pata trasera entre la rodilla en que se inyectó MIA y en la que se inyectó solución salina, y el valor de cada medición es el promedio de 3 mediciones separadas, cada una medida durante 1 segundo.

Para los estudios con agonistas de CB_2 las ratas se dividen aleatoriamente en grupos de dosis (n = 5 o 6) y a continuación se dosifican una vez con el compuesto a investigar. La dosificación se escalona en 15 minutos para cada rata y, a un tiempo después de la dosis determinado (normalmente 2 horas), se mide el dolor usando pruebas de incapacidad. Los estudios se efectúan rutinariamente con 4 grupos: vehículo (carboximetilcelulosa al 1 % en agua más polisorbato 80 al 0,25 %) y 3 grupos de compuestos que pueden ser bien cada uno de los compuestos a una dosis única o bien el mismo compuesto a 3 dosis. Se dan los resultados como la diferencia del peso apoyado entre la rodilla en que se inyectó MIA y en la que se inyectó solución salina y se hacen comparaciones estadísticas entre los animales tratados con vehículo y los tratados con el compuesto para determinar el efecto de los compuestos sobre el dolor de rodilla en el modelo.

El Ejemplo 19 se probó esencialmente tal y como se describe anteriormente y se encontró que reducía el dolor frente al vehículo en dosis de 0,3 y 1 mg/kg. El Ejemplo 18 se probó esencialmente tal y como se describe anteriormente y se encontró que reducía el dolor frente al vehículo en dosis de 0,3 mg/kg.

Así, se ha mostrado que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor, en particular del dolor de las articulaciones.

Ensayo de dolor inducido por quimioterapia

Se aclimatan ratas macho Harlan Sprague Dawley de 150-200 gramos al vivario durante 7 días. Los animales se mantienen en una temperatura constante y en un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad y se alojan en grupos de 3 - 4 con agua y alimento *ad libitum*. La dosificación dos veces al día de compuesto a 10 mg/kg (oral), morfina a 5 mg/kg, y vehículo comienza el Día 1 del estudio, y continúa durante todo el estudio (Día 18). Se administra Paclitaxel a 1 mg/kg (intraperitoneal) los Días 2, 4, 6 y 8, para una dosis acumulativa de 4 mg/kg con el fin de inducir neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Las ratas se colocan en cámaras de Plexiglass con un fondo de plataforma de malla de alambre para permitir el acceso a la pata posterior. Después de un período de aclimatación de 15 minutos a 1 hora, se valoran las patas posteriores en la región medio-plantar en la distribución del nervio ciático. Se aplica a las patas posteriores una serie de 8 pelos de Von Frey con un incremento logarítmico de la rigidez (0,41, 0,70, 1,20, 2,00, 3,63, 5,50, 8,50 y 15,10 g). Los pelos de Von Frey se presentan perpendiculares a la superficie plantar con fuerza suficiente para provocar

una ligera flexión. Los estímulos se presentan a intervalos de varios segundos. Se aprecia una respuesta positiva si la pata es retirada bruscamente o si se observa estremecimiento inmediatamente después de retirar el pelo. En los días del estudio, se evalúan los criterios de valoración conductuales 1 hora después de la dosis. Se evalúan patrones de puntuación usando un método de Dixon para el cálculo del volumen mínimo efectivo, y se traduce a una respuesta umbral (1980, Ann Rev Pharmacol Toxicol 20:441-462). La fuerza máxima aplicada es de 15,10 gramos. La valoración de la conducta inicial se produce el Día 10 del estudio, y se toman subsiguientes medidas los Días de Estudio 12, 15 y 18.

Los resultados se expresan como valores medios con errores típicos de la media (media ± ET) para un n de 12 por grupo. Todas las evaluaciones estadísticas se llevan a cabo utilizando una ANOVA de una vía seguida por la comparación con el grupo control por el método de Dunnett. Se supone significación estadística cuando p<0,05. El análisis estadístico se lleva a cabo usando el programa de análisis estadístico JMP (SAS Research Institute, versión 6.0.2).

	Vehículo (media ± ET)	Ejemplo 19 10 mg/kg (media ± ET)	Morfina 5 mg/kg (media ± ET)
Día 10	7,83 ± 1,35	11,25 ± 1,31	8,16 ± 1,22
Día 12	7,12 ± 1,27	7,38 ± 0,95	3,67 ± 0,30*
Día 15	4,86 ± 0,95	7,90 ± 1,04*	3,84 ± 0,45
Día 18	3,27 ± 0,34	6,02 ± 0,72*	3,46 ± 0,42
*Indica significación estadística			

En la tabla anterior se muestran las latencias medias de retirada de la pata con errores típicos para el Ejemplo 19, morfina y vehículo. Comparado con los animales tratados con vehículo y morfina, los animales tratados con el Ejemplo 19 desarrollaron menos alodinia en toda la duración del estudio. Así, el Ejemplo 19 de la presente invención se muestra que es útil en la prevención de dolor, en particular, dolor inducido por quimioterapia tal como neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Estudio de toxicidad que varía con dosis en perros Beagle

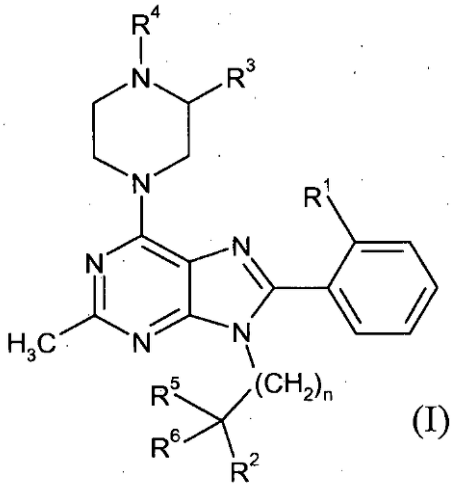
Se usan un perro Beagle macho y uno hembra para evaluar la toxicidad aguda después de una única dosis por sonda nasogástrica de agonista de CB_2. Los perros se alojan individualmente y se mantienen en un ciclo a temperatura constante y de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. Se prepara agonista de CB_2 en vehículo (1 % de hidroxietilcelulosa, 0,25 % de polisorbato 80 y 0,05 % de Antiespumante 1510-US Dow Corning® en agua purificada) y se administra por sonda nasogástrica a un volumen de dosis de 2 ml/kg. Los perros se observan para determinar la mortalidad y las observaciones clínicas (antes de la dosis, 2 horas después de la dosis, por la tarde y a diario a continuación). Se valora el consumo de alimento por valoración visual diaria del alimento que sobra. Se extrae sangre antes de la dosificación y 48 horas después de la dosificación para evaluar los efectos sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos. Se recoge la sangre a las 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis para evaluar las concentraciones plasmáticas toxicocinéticas de fármaco.

El Ejemplo 19 se probó esencialmente como se describe antes a una única dosis oral de 30 mg/kg. Las observaciones clínicas después de la dosificación se limitaron a vómitos y pupilas dilatadas. Se observaron vómitos únicamente en el perro hembra a los 19 minutos, 39 minutos y 2 horas después de la dosificación. Las pupilas dilatadas se observaron en los perros macho y hembra desde las 2 a 4 horas después de la dosificación. También se observó en el perro hembra una disminución en las heces y un mínimo consumo de alimento. Los efectos sobre la hematología se limitaron a una ligera disminución en el recuento de reticulocitos en el perro hembra (39 % de cambio relativo a antes de la dosificación). El Área Bajo la Curva media de 0 a 24 horas ($AUC_{0\text{-}24hr}$) a 30 mg/kg fue de 44451 ng•hr/ml. La concentración máxima media (C_{max}) a 30 mg/kg fue 7537 ng/ml.

Así, se muestran determinados compuestos de la presente invención que tienen toxicidad limitada en perros a 30 mg/kg y como resultado del potencial para un perfil aceptable de efectos secundarios en seres humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

en la que;

R^1 es Cl o CH_3;

R^2 es OH, OCH_3, CH_2OH o CH_2OCH_3;

R^3 es H o se combina con R^4 para formar una pirrolidin-2-ona condensada;

R^4 es alquilo C_1-C_2, fluoroalquilo C_1-C_2, $C(O)CH_3$ o CO_2CH_3;

R^5 es H, CH_3 o CH_2OCH_3;

R^6 es H, CH_3 o se combina con R^5 para formar un anillo de ciclopropano; y

n es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es Cl.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es OH o CH_2OH.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es CH_2OH.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es H y R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o $C(O)CH_3$.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es H y R^4 es metilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 están seleccionados independientemente de H y CH_3.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es H y R^6 es CH_3.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (2R)-2-[8-(2-clorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)purin-9-il]propan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de dolor.

13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor.

14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de dolor osteoartrítico.

15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de dolor inducido por quimioterapia.