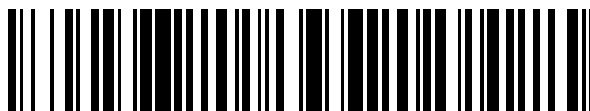


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 952**

51 Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005 E 05727100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 1728793**

54 Título: **Compuesto de 8-oxoadenina 9-sustituido**

30 Prioridad:

26.03.2004 JP 2004093672

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

16.03.2016

73 Titular/es:

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(50.0%)
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP y
ASTRAZENECA AB (50.0%)

72 Inventor/es:

KURIMOTO, AYUMU;
HASHIMOTO, KAZUKI;
ISOBE, YOSHIKI;
BROUGH, STEPHEN;
MILLICHIP, IAN;
WADA, HIROKI;
BONNERT, ROGER y
MCINALLY, THOMAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 563 952 T3

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

DESCRIPCIÓN**Compuesto de 8-oxoadenina 9-sustituido****5 Campo técnico**

[0001]La presente invención se refiere a un compuesto de adenina novedoso útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades virales, enfermedades alérgicas, etc.

10 Técnica anterior

[0002]El interferón es una proteína endógena que tiene un papel importante en un sistema inmunitario en los mamíferos, y no sólo adopta un papel parcial en un mecanismo de defensa no específico en un organismo vivo sino también participa fuertemente en un mecanismo de defensa específico del mismo. En realidad, el interferón se ha utilizado como un agente para el tratamiento de enfermedades virales tales como hepatitis B y hepatitis C en un campo clínico. Un compuesto orgánico de bajo peso molecular (un agente inductor de interferón) que induce una biosíntesis de dicho interferón se ha desarrollado como la terapia de interferón de siguiente generación, incluyendo un derivado de imidazoquinolina (remitirse al documento de patente 1) y un derivado de adenina (remitirse a los documentos de patente 2 y 3), y se ha utilizado un derivado de imidazoquinolina, Imiquimod como agente antiviral externo para verruga genital en un campo clínico.

[0003]Por otra parte, la célula T que adopta un papel central en una respuesta inmunitaria en un organismo vivo se clasifica en dos grupos, células Th1 y células Th2, y en un organismo vivo de un paciente que sufre de una enfermedad alérgica, se excreta desde las células Th-2 una cantidad en exceso de citoquinas tales como interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5), y por lo tanto se puede esperar que un compuesto que suprime una respuesta inmunitaria de la células Th2 sea un agente para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

[0004]El derivado de imidazoquinolina y el derivado de adenina anteriores han sido conocidos por mostrar una actividad supresora de la producción de la interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5), así como una actividad inductora de interferón, y se han hecho conocidos realmente por ser eficaces para una enfermedad alérgica también en un modelo animal.

[0005]Sin embargo, existe el temor de que los efectos adversos sistémicos basados en la actividad inductora de interferón fueran un problema en el uso de tales derivados como un agente anti-alérgico.

[Documento de Patente 1] Patente de Estados Unidos Núm. 4.689.338

[Documento de Patente 2] Documento WO 98/01448

[Documento de Patente 3] Documento WO 99/28321

40 Descripción de la invención

[0006]El problema a resolver por la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de 8-oxoadenina útil como inmuno-modulador y agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades virales y cánceres que comprenden dicho compuesto como ingrediente eficaz.

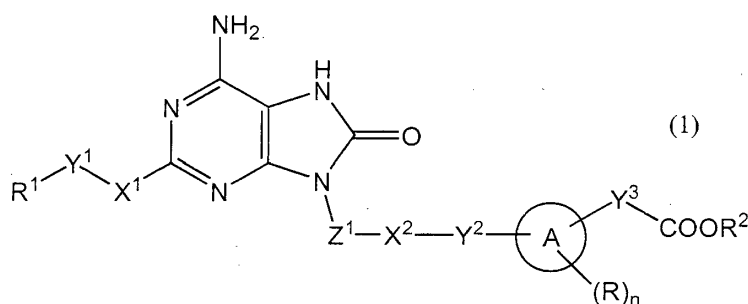
[0007]Los autores de la presente invención han realizado un amplio estudio para la obtención de un inmunomodulador útil como agente terapéutico o un agente profiláctico para enfermedades alérgicas tales como asma, enfermedades virales y cánceres para encontrar el compuesto de 8-oxoadenina de la presente invención. A saber, el compuesto de la presente invención es un inmuno-modulador que tiene un efecto de inmunoactivación tal como un interferón inductor de actividad y que tiene también una actividad supresora de la producción de una citoquina tal como IL-4 e IL-5 originada a partir de células Th2, y de este modo es eficaz como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades víricas y cánceres.

[0008]La invención impiden se ha completado sobre la base del descubrimiento anterior.

55 Mejor modo de llevar a cabo la invención

[0009]A saber, la presente invención es la siguiente:

[1] Un compuesto de 8-oxoadenina mostrado por la fórmula (1):



en donde el anillo A representa un anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros, o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre;

R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, o un grupo amino cíclico, n es un número entero de 0 a 2, y cuando n es 2, los R pueden ser iguales o diferentes;

Z¹ representa un grupo alqueno de 1-6 carbonos o un grupo cicloalqueno de 3-8 carbonos, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, NR⁵SO₂ o NR⁵CONR⁶ (en el que R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, en donde los sustituyentes del grupo alquilo, o del grupo cicloalquilo se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico, y un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1-6 carbonos);

Y¹, Y² e Y³ representan independientemente un enlace sencillo o un grupo alqueno de 1-6 carbonos;

X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo), o un enlace sencillo;

R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, un grupo alqueno sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquino sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos que tiene 1 ó 2 triples enlaces o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos (en donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alqueno, el grupo alquino y el grupo cicloalquilo se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo aciloxi de 2-10 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico);

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alcocarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo arilo sustituido o no sustituido de 6-10 carbonos, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno o 0-2 átomos de azufre o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, y

el sustituyente en el grupo arilo, el grupo heteroarilo y el grupo cicloalquilo se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, y el grupo amino cíclico significa un grupo amino cíclico saturado de 4-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomo de oxígeno y 0-1 átomo de azufre, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos o un grupo alcocarbonilo de 2-5 carbonos, o su sal farmacéuticamente aceptable.

[2] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1] anterior, en donde X² en la fórmula (1) es NR⁵ en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, en donde los sustituyentes del grupo alquilo o cicloalquilo se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico y un grupo tetrazolilo que

puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1-6 carbonos.

[3] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [2], en donde el grupo amino cíclico se selecciona entre un grupo azetidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo morfolino y un grupo tiomorfolino.

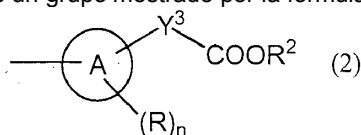
5 [4] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en cualquiera de los apartados [1] - [3] anteriores, en donde Y^3 en la fórmula (1) es un enlace sencillo, metileno o etileno.

[5] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en cualquiera de los apartados [1] - [4] anteriores, en donde Z^1 en la fórmula (1) es un grupo alquilo de cadena lineal de 1-6 carbonos que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo.

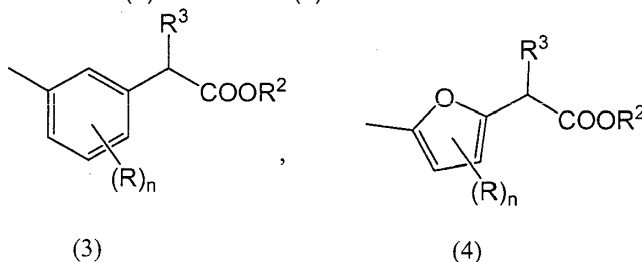
10 [6] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en cualquiera de los apartados [1] - [5] anteriores, en donde X^1 en la fórmula (1) es átomo de oxígeno o átomo de azufre.

[7] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en cualquiera de los apartados [1] - [6] anteriores, en donde R^1 en la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno, un grupo alcocarbonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi.

15 [8] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en cualquiera de los apartados [1] - [7] anteriores, en donde un grupo mostrado por la fórmula (2) en la fórmula (1):



en donde el anillo A, R, n, Y^3 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1), es un grupo mostrado por la fórmula (3) o la fórmula (4):



20 en donde R, n y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1), y R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

25 [9] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en el apartado [8] anterior, en donde R^2 es un grupo metilo o un grupo alquilo de 2-6 carbonos sustituido con un grupo dialquilamino o un grupo amino cíclico.

[10] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en el apartado [8] o [9] anterior, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

[11] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1], en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 30 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 35 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-metoxicarboniletíl)fenoxi]etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 40 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina,
 [3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,
 Ácido 3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}metil)fenil]acético,
 45 3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoato de metilo,
 Ácido 3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoico,
 4-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoato de metilo,
 Ácido 4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoico,
 (3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)propil](2-morfolin-4-iletíl)amino}metil)fenil)acetato de metilo,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,
 50 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de etilo,
 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de 3-(dimetilamino)propilo,

- 3-[4-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}sulfonil}fenil)propanoato de metilo,
 Ácido 3-[4-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}sulfonil}fenil)propanoico,
 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-pirrolidin-1-iletil)amino}sulfonil}fenil)acetato
 de metilo,
- 5 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-pirrolidin-1-iletil)amino}sulfonil}fenil)acético,
 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-metoxietil)amino}sulfonil}fenil)acetato de
 metilo,
 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-metoxi-etil)amino}sulfonil}fenil)acético,
- 10 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(metil)amino}-sulfonil}fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(metil)amino}sulfonil}-fenil)acético,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino}sulfonil}fenil)acetato de metilo,
- 15 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino}sulfonil}fenil)acético,
 [3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}sulfonil}-fenil) acetato de metilo,
 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-hidroxi-2-
 metilpropil)amino}sulfonil}fenil)acetato de metilo,
- 20 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-hidroxi-2-
 metilpropil)amino}sulfonil}fenil)acético,
 [3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}-sulfonil}fenil)acetato de metilo,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2R)-2,3-
 dihidroxipropil]amino}sulfonil}fenil)acetato de metilo,
- 25 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2R)-2,3-dihidroxipropil] amino}
 sulfonil}fenil)acético,
 3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino}sulfonil)benzoato de metilo,
 Ácido 3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino}sulfonil)benzoico,
- 30 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(3-morfolin-4-ilpropil)amino}metil}fenil)acetato
 de metilo,
 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(3-morfolin-4-
 ilpropil)amino}metil}fenil)acético,
- 35 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino}metil}fenil)acetato de metilo,
 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}
 [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}metil}fenil)acético,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(2-oxopirrolidin-1-
 il)propil]amino}metil}fenil)acetato de metilo,
- 40 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}
 [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil}fenil)acético,
 (3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-morfolin-4-iletil)amino}metil}fenil)acetato de
 metilo,
- 45 Ácido (3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2-morfolin-4-
 iletil)amino}metil}fenil)acético,
 (3-{{[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]}(3-morfolin-4-ilpropil)amino}metil}fenil)acetato
 de metilo,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino}metil}fenil)acetato
 de metilo,
- 50 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-{{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acético,
 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}fenil)acetato de metilo,
 (3-{{[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}fenil)-acetato de metilo,
 Ácido (3-{{[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}fenil)acético,
- 55 [3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil}fenil)acetato de metilo,
 Ácido ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)propil]amino}metil}fenil)acético,
 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]}(2-metoxietil)amino}metil}fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-{{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)etil]}(2-metoxietil)amino}metil}fenil)acético,
 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]}sulfonil}fenil)-acetato de metilo,
- 60 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]}(metil)amino}-metil}fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-{{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]}(metil)amino}metil}-fenil)acético,
 4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-2-hidroxipropoxi]-benzoato de metilo,
 (3-{{[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]}(2-hidroxietil)amino}metil}fenil)acetato de
 metilo,

- (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi)etil]amino]metil]fenil)acetato de metilo,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 5 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-hidroxicarbonilet)il]fenoxi]etil]adenina,
 10 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina, y
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina.
- [12] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1], en donde el compuesto es (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acetato de metilo.
- [13] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1], en donde el compuesto es [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino)metil]fenil]acetato de metilo.
- 20 [14] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1], en donde el compuesto es (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-morfolin-4-ilet)il]amino]metil]fenil)acetato de metilo.
- [15] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente en el apartado [1], en donde el compuesto es (3-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acetato de metilo.
- 25 [16] Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados [1]-[15] anteriores, como ingrediente activo.
- [17] La composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el apartado [16], en donde la composición se va a administrar por vía tópica.
- 30 [18] La composición farmacéutica como se ha descrito en el apartado [16], en donde la composición se va a administrar a través de la cavidad nasal, los alvéolos o las vías respiratorias, mediante aireación o inhalación, o a través de la piel.
- [19] Un inmuno-modulador, que comprende el compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] como ingrediente activo.
- 35 [20] Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres o enfermedades alérgicas, que comprende el compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] como ingrediente activo.
- [21] Un medicamento para administración tópica, que comprende el compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] como ingrediente activo.
- 40 [22] Un uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] como medicamento.
- [23] Un uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] para la elaboración de un inmuno-modulador.

[24] El uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas.

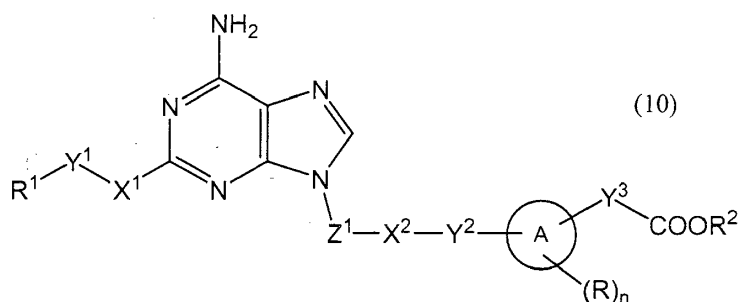
5 [25] El uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados anteriores [1]-[15] para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención del asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatosis atópica, cáncer, una enfermedad viral causada por infección con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VIH o virus del papiloma humano (HPV), infecciones por bacterias o dermatosis.

10 [26] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados [1]-[15] anteriores para su uso como un immuno-modulador.

[27] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados [1]-[15] anteriores para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades virales, cánceres o enfermedades alérgicas.

15 [28] El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en uno cualquiera de los apartados [1]-[15] anteriores para su uso en el tratamiento o la prevención del asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatosis atópica, cáncer, una enfermedad viral causada por infección con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VIH o virus del papiloma humano (HPV), infecciones por bacterias o dermatosis.

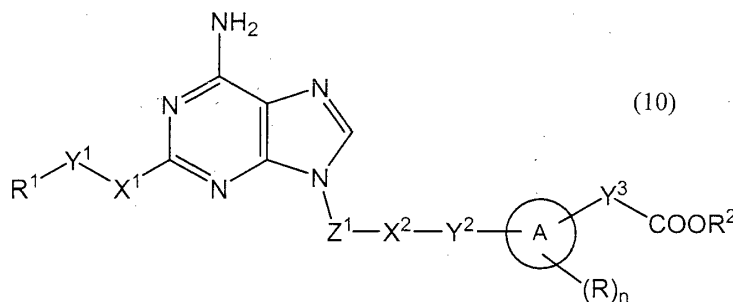
[29] Un procedimiento para preparar el compuesto de 8-oxoadenina como se describe en uno cualquiera de los apartados [1]-[15] anteriores que comprende bromar un compuesto mostrado mediante la fórmula (10):



20 en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en el apartado [1] anterior,

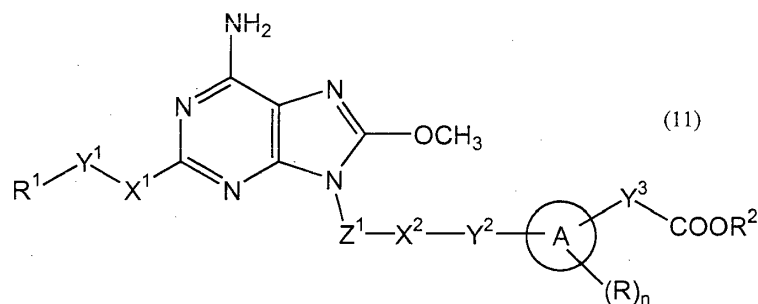
hacer reaccionar el resultante con un alcóxido metálico y a continuación hidrolizar, o hidrolizar el resultante.

[30] Un compuesto mostrado mediante la fórmula (10):



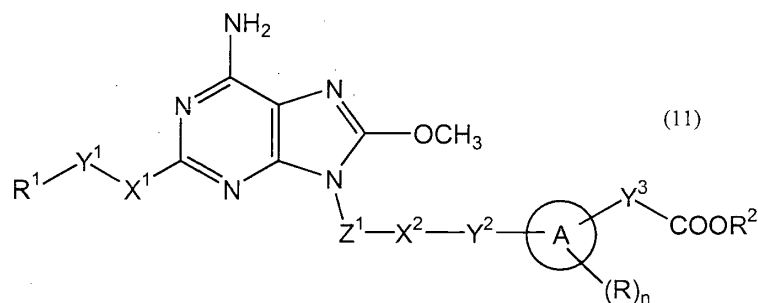
25 en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en el apartado [1] anterior e Y¹ representa un grupo alquileo de 1-6 carbonos.

[31] Un procedimiento para preparar un compuesto de 8-oxoadenina como se ha descrito en uno cualquiera de los apartados [1]-[11] anteriores, que comprende desproteger un compuesto mostrado mediante la fórmula (11):



en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en el apartado [1] anterior.

5 [32] Un compuesto mostrado mediante la fórmula (11):



en donde el Anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en el apartado [1] anterior.

10 **[0010]**La presente invención se explica a continuación más en detalle.

[0011]El "átomo de halógeno" se ilustra mediante flúor, cloro, bromo y yodo, entre los cuales son preferibles flúor y cloro.

15 **[0012]**El "grupo alquilo de 1-6 carbonos" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado de 1-6 carbonos, incluyendo específicamente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo pentilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, y un grupo 1,2-dimetilbutilo, entre los cuales es preferible un grupo alquilo de 1-4 carbonos.

20 **[0013]**El "grupo cicloalquilo de 3-8 carbonos" se ilustra mediante un grupo cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros, incluyendo específicamente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

25 **[0014]**El "grupo alqueno de 2-6 carbonos que tiene 1-3 dobles enlaces" es un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado de 2-6 carbonos que tiene 1-3 dobles enlaces, incluyendo específicamente un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metil-etenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-hexenilo y un grupo 2-hexenilo, entre los cuales es preferible un grupo alqueno de 2-4 carbonos.

30 **[0015]**El "grupo alquino de 2-6 carbonos que tienen 1 ó 2 triples enlaces" es un grupo alquino de cadena lineal o ramificado de 2-6 carbonos que tiene 1 ó 2 triples enlaces, incluyendo específicamente un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 5-pentinilo, un grupo 1-metil-3-butinilo, un grupo 1-hexinilo, y un grupo 2-hexinilo, entre los cuales es preferible un grupo alquino de 2-4 carbonos.

[0016]El "alquileo de 1-6 carbonos" es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificado de 1-6 carbonos, incluyendo específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etilmetileno, propilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 2-metiltetrametileno y 3-metilpentametileno.

[0017]El "grupo cicloalquileo de 3-8 carbonos" es un cicloalquileo de 3-8 carbonos, que es un grupo divalente de un cicloalcano en el grupo cicloalquilo anteriormente mencionado, incluyendo específicamente 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,4-cicloheptileno y 1,5-ciclooctileno.

[0018]El "grupo alcoxi de 1-6 carbonos" es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1-6 carbonos, incluyendo específicamente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metil-etoxi, un grupo butoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1-metilpropoxi, 1,1-dimetil-etoxi, un grupo pentoxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilpropoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo 1,1-dimetilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 1-metilpentiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi y un grupo 1,2-dimetilbutoxi, entre los que es preferible un grupo alcoxi de 1 a 4 carbonos.

[0019]El "grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos" es un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado de 2-5 carbonos, incluyendo específicamente un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo y un grupo 2-metilpropanoilo.

[0020]El "grupo alcoxycarbonilo de 2-5 carbonos" es un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado de 2-5 carbonos, incluyendo específicamente un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo 2-metiletoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo y un grupo 2-metilpropoxycarbonilo.

[0021]El "radical alquilo" en el "grupo hidroxialquilo" es el mismo que el grupo alquilo mencionado anteriormente. Un grupo hidroxialquilo incluye específicamente un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo y un grupo 2-hidroxipropilo.

[0022]El "grupo haloalquilo" se ilustra mediante el grupo alquilo sustituido con los mismos o diferentes, 1-9 átomos de halógeno, preferiblemente 1-5 átomos de halógeno, incluyendo específicamente un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo y un grupo pentafluoroetilo.

[0023]El "radical alcoxi" en el "grupo hidroxialcoxi" es el mismo que el grupo alcoxi anteriormente mencionado. Un grupo hidroxialcoxi incluye específicamente un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 3-hidroxipropoxi, un grupo 4-hidroxibutoxi y un grupo 2-hidroxipropoxi.

[0024]El "grupo haloalcoxi" se ilustra mediante el grupo alcoxi sustituido con los mismos o diferentes, 1-9 átomos de halógeno, preferiblemente 1-5 átomos de halógeno, incluyendo específicamente un grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi y un grupo pentafluoroetoxi.

[0025]El "radical alquilo" en el "grupo alquilamino" es el mismo que el grupo alquilo mencionado anteriormente. El grupo alquilamino preferible es un grupo alquilamino cadena lineal o ramificado de 1-4 carbonos, incluyendo específicamente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo 2-metiletilamino y grupo butilamino.

[0026]Los dos radicales alquilo en el "dialquilamino" pueden ser iguales o diferentes, y el radical alquilo es el mismo que el grupo alquilo anteriormente mencionado. El grupo dialquilamino preferible es un grupo dialquilamino de cadena lineal o ramificado en el que cada radical alquilo tiene 1-4 carbonos, incluyendo específicamente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, el grupo metiletilamino, un grupo metilpropilamino y un grupo etilpropilamino.

[0027]El "grupo amino cíclico" se ilustra mediante un grupo amino saturado de 4-7 miembros cíclico que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomo de oxígeno y 0-1 átomo de azufre, incluyendo específicamente azetidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo morfolino y un grupo tiomorfolino. El grupo amino cíclico puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alcoxycarbonilo.

[0028]El "grupo arilo" es un grupo arilo miembros 6-10, incluyendo específicamente un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.

[0029]El grupo heteroarilo de 5-10 miembros se ilustra mediante un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros. El grupo heteroarilo de 5-10 miembros contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de 0-4, preferiblemente

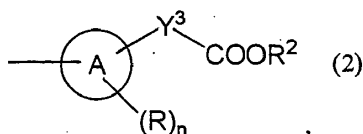
0-2 átomos de nitrógeno, 0-2, preferiblemente 0-1 átomos de oxígeno y 0 a 2, preferiblemente 0 a 1 átomos de azufre, incluyendo específicamente un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazolilo y grupo oxazolilo. El sitio de unión en el grupo heteroarilo no está limitado específicamente y puede ser en cualquiera de los átomos de nitrógeno o de carbono.

[0030]El "anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros" mostrado por el anillo A en la fórmula (1) se ilustra mediante un anillo de benceno y un anillo de naftaleno.

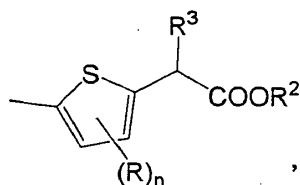
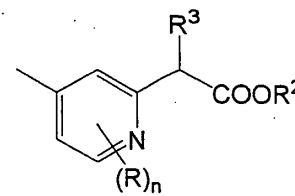
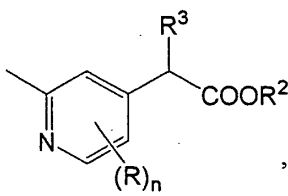
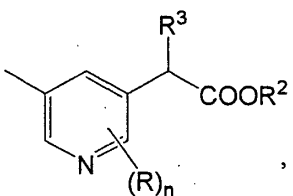
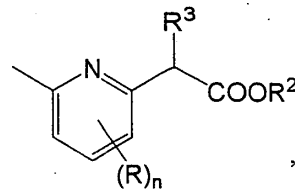
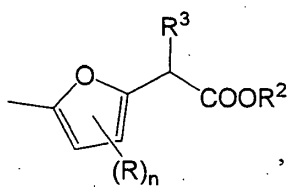
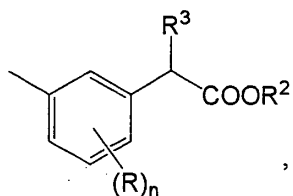
[0031]El "anillo heteroaromático de 5-10 miembros" mostrado por el anillo A es ilustrado por un anillo monocíclico de 5-10 miembros o un anillo heteroaromático bicíclico. El anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre, incluyendo específicamente un anillo de pirrol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de oxazol, un anillo de tiazol, un anillo de isoxazol, un anillo de isotiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de triazina, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de indol, un anillo de benzofurano, un anillo de benzotiofeno, un anillo de indazol, un anillo de benzoisoxazol, un anillo benzisotiazol, un anillo de benzimidazol, un anillo de benzoxazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de ftalazina, un anillo de quinazolina y un anillo de quinoxalina.

[0032]El sitio de enlace en el anillo heteroaromático no está limitado específicamente y puede ser en cualquiera de los átomos de nitrógeno o de carbono. El anillo heterocíclico preferible mostrado por el anillo A es un anillo de piridina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirrol, un anillo de indol y anillo de oxazol, uno más preferible es un anillo de piridina, un anillo de furano y un anillo de tiofeno.

[0033]El grupo mostrado por la fórmula (2):



en donde el anillo A, R, n, Y³ y R² son los mismos definidos anteriormente, es preferiblemente uno seleccionado del grupo que consiste en las siguientes fórmulas (3) a (9):



en donde n, R y R² tienen el mismo significado que antes, y R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

[0034]En la fórmula (1), R se ilustra preferentemente mediante un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor y un átomo de cloro, un grupo alquilo de 1-4 carbonos tal como un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo alcoxi de 1-4 carbonos tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi, un grupo haloalquilo de 1-2 carbonos tal como un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo haloalcoxi de 1-2 carbonos tal como un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi y un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo dialquilamino de 1-5 carbonos tal como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilmetilamino y un grupo dipropilamino, y un grupo amino cíclico tal como un grupo morfolino, un grupo piperidino, un grupo piperazino y grupo pirrolidino, y el grupo amino cíclico puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alcocixarbonilo.

[0035]En la fórmula (1), n es preferiblemente 0 o 1,

[0036]En el grupo alquilo sustituido o no sustituido, el grupo alqueno sustituido o no sustituido, el grupo alquino sustituido o no sustituido y el grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido mostrados por R² en la fórmula (1), el sustituyente se ilustra mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino y un grupo amino cíclico.

[0037]El grupo aciloxi es un grupo aciloxi de 2-10 carbonos, que puede ser un grupo alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo alquenoilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo alquinoilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo arilcarboniloxi sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilcarboniloxi sustituido o no sustituido. Los grupos alquilo, alqueno y alquino en el grupo alquilcarboniloxi, el grupo alquenoilcarboniloxi y el grupo alquinoilcarboniloxi anteriores se ilustran mediante el mismo grupo que el grupo alquilo, el grupo alqueno y el grupo alquino anteriormente mencionados, respectivamente.

[0038]El sustituyente en el grupo alquilcarboniloxi sustituido, el grupo alquenoilcarboniloxi y el grupo alquinoilcarboniloxi se ilustra mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi y un grupo arilo.

[0039]El radical arilo en el grupo arilcarboniloxi anterior se ilustra mediante el mismo que el grupo arilo anteriormente mencionado. El heteroarilo en el grupo heteroarilcarboniloxi anteriormente se ilustra mediante el mismo que el grupo heteroarilo mencionado anteriormente. El sustituyente en el grupo arilo y el grupo heteroarilo sustituido anterior se ilustra mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino.

[0040]El sustituyente en el grupo alquilo sustituido o no sustituido en los grupos R⁵ y R⁶ en la fórmula (1) se ilustra mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxi, un grupo alcocixarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo amino cíclico, un grupo carboxilo y un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo, en donde los grupos R⁵ y R⁶ pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1-3 sustituyentes.

[0041]El grupo amino cíclico incluye específicamente un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo pirrolidino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo pirrolidino-1-ilo y un grupo succinimid-1-ilo, un grupo 4-hidroxipiperidino y grupo 4-metilpiperidino.

[0042]R² es preferiblemente un grupo alquilo de 1-4 carbonos, un grupo aciloxialquilo, o un grupo alquilo de 1-6 carbonos sustituido con un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un grupo amino cíclico. El grupo aciloxialquilo se ilustra específicamente por el grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo y un grupo benzoiloximetilo. Más preferiblemente, R² es un grupo metilo, o un grupo alquilo de 1-4 carbonos sustituido con un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un grupo amino cíclico.

[0043]El compuesto en la fórmula (1) en donde R² representa átomo de hidrógeno es también útil como intermedio sintético del compuesto en donde R² representa un grupo excepto un átomo de hidrógeno. El compuesto en la fórmula (1) en donde R² representa un átomo de hidrógeno es también útil como un reactivo para someter a ensayo la farmacocinética del compuesto en donde R² representa un grupo excepto un átomo de hidrógeno debido a que el primero corresponde a un metabolito de este último.

[0044]En la fórmula (1), Y² es preferiblemente un enlace sencillo o un grupo alqueno de cadena lineal de 1-4 carbonos, incluyendo específicamente metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

[0045]En la fórmula (1), Y³ es preferiblemente un enlace sencillo o un alqueno de cadena lineal o ramificado de 1-4 carbonos, incluyendo específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y metilmetileno.

[0046]En la fórmula (1), X^2 es preferiblemente un átomo de oxígeno, NHSO_2 , NHCONH y NR^5 .

[0047]En la fórmula (1), Z^1 es preferiblemente un alquileo de cadena lineal o ramificado de 1-5 carbonos, incluyendo específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y pentametileno, 2-metilmetileno, 2-metiletileno, 1-metiletileno, 2-metilpropileno y 2,2-dimetilpropileno. Aún más preferiblemente Z^1 es etileno, trimetileno y tetrametileno. El alquileo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, etc.

[0048]En la fórmula (1), cuando X^1 es NR^4 , R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de 1-3 carbonos, más preferiblemente un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. X^1 es preferiblemente un átomo de oxígeno y átomo de azufre, más preferiblemente un átomo de oxígeno.

[0049]En la fórmula (1), Y^1 es preferiblemente alquileo de 1-6 carbonos, incluyendo específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y heptametileno, más preferiblemente un alquileo de cadena lineal de 1-5 carbonos.

[0050]En la fórmula (1), R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1-4 carbonos, un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1 o 2 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1 o 2 carbonos y un grupo arilo sustituido o no sustituido. El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

[0051]El sustituyente en el grupo arilo sustituido y el grupo heteroarilo sustituido se ilustra mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino.

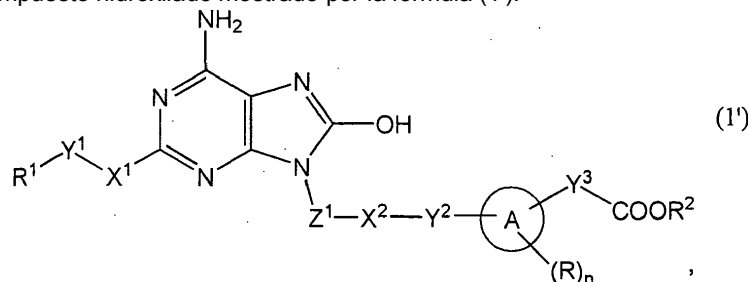
[0052]Más preferiblemente R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1-4 carbonos y un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado de 2-5 carbonos.

[0053]El grupo alcoxi anterior se ilustra específicamente mediante un grupo metoxi y un grupo etoxi. El grupo alcóxicarbonilo anterior se ilustra específicamente mediante un grupo metóxicarbonilo y un grupo etóxicarbonilo. El grupo haloalquilo anterior se ilustra específicamente mediante un grupo trifluorometilo. El grupo haloalcoxi anterior se ilustra específicamente mediante el grupo trifluorometoxi.

[0054]El compuesto de adenina de la presente invención, de acuerdo con el tipo del sustituyente incluye todos los tautómeros, isómeros geométricos, estereoisómeros y una mezcla de los mismos.

[0055]Es decir, en el caso en el que existen uno o más carbonos asimétricos en el compuesto de la fórmula (1), existen diastereoisómeros e isómeros ópticos, y mezclas de esos diastereoisómeros y los isómeros ópticos y los separados también están incluidos en la presente invención.

[0056]Además, el compuesto de adenina mostrado mediante la fórmula (1) y sus tautómeros son químicamente equivalentes, y el compuesto de adenina de la presente invención incluye los tautómeros. El tautómero es específicamente un compuesto hidroxilado mostrado por la fórmula (1):



en donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Z^1 tienen los mismos significados que antes.

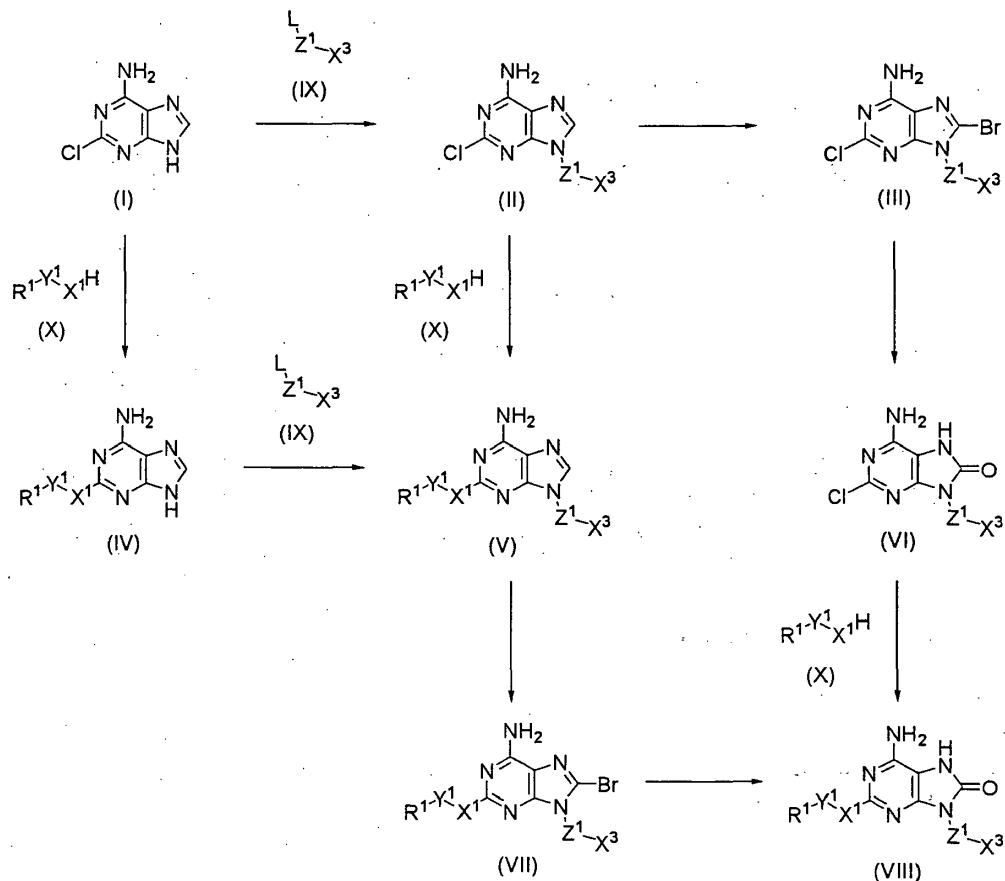
[0057]La sal farmacéuticamente aceptable es ilustrada por una sal de ácido y una sal de base. La sal de ácido es, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico tal como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, hidroyoduro, nitrato y fosfato, y una sal de ácido orgánico tal como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, benzenosulfonato y p-toluenosulfonato, y la sal de base es ilustrada por una sal de base inorgánica tal como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio, y una sal de base orgánica tal como sal de trietilamonio, trietanolamonio, sal de piridinio y sal de diisopropilamonio, y adicionalmente una sal de aminoácido alcalino o ácido, tal como sal de arginina, sal de ácido aspártico y la sal de ácido glutámico. El compuesto mostrado por la fórmula (1) puede ser hidrato y un solvato, tal como etanolato.

[0058]El compuesto mostrado por la fórmula (1) se puede preparar mediante los siguientes métodos. Los

compuestos de partida no descritos a continuación se pueden preparar mediante un método similar al siguiente método o mediante un método conocido o un método similar.

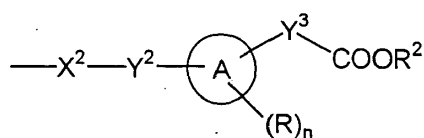
Método de Preparación 1

5



en donde L representa un grupo eliminable, y R^1 , Y^1 , X^1 y Z^1 tienen los mismos significados que antes, y X^3 es un grupo mostrado mediante la siguiente fórmula:

10



(en donde el anillo A, n, R, R^2 , X^2 , Y^2 e Y^3 tienen los mismos significados que antes), un grupo eliminable, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo o grupo ácido sulfónico.

15

[0060]El compuesto (II) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (I) con el compuesto (IX) en presencia de una base.

20

[0061]En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un compuesto hidrogenado metálico tal como hidruro de sodio, un alcóxido metálico, tal como t-butóxido de potasio. Como disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano, y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

25

[0062]El compuesto (III) se puede obtener mediante bromación del compuesto (II). Como agente de bromación, se puede hacer uso de bromo, ácido hidroperbromico y N-bromosuccinimida. En esta reacción, se puede añadir un

agente auxiliar de reacción, tal como acetato de sodio. Como disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno y dicloroetano, un éter tal como éter dietílico, ácido acético y disulfuro de carbono. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

5 **[0063]**El compuesto (VI) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (III) con un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, seguido de tratamiento en condiciones ácidas.

10 **[0064]**En cuanto al disolvente en la reacción con el alcóxido metálico, se hace uso de un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y un alcohol tal como metanol correspondiente al alcóxido metálico utilizado. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

15 **[0065]**En cuanto al ácido que se va a utilizar en el tratamiento con ácido, se puede hacer uso de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. En cuanto al disolvente, se hace uso de éter tal como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y acetonitrilo y un alcohol tal como metanol y etanol. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

20 **[0066]**El compuesto (VIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (X).

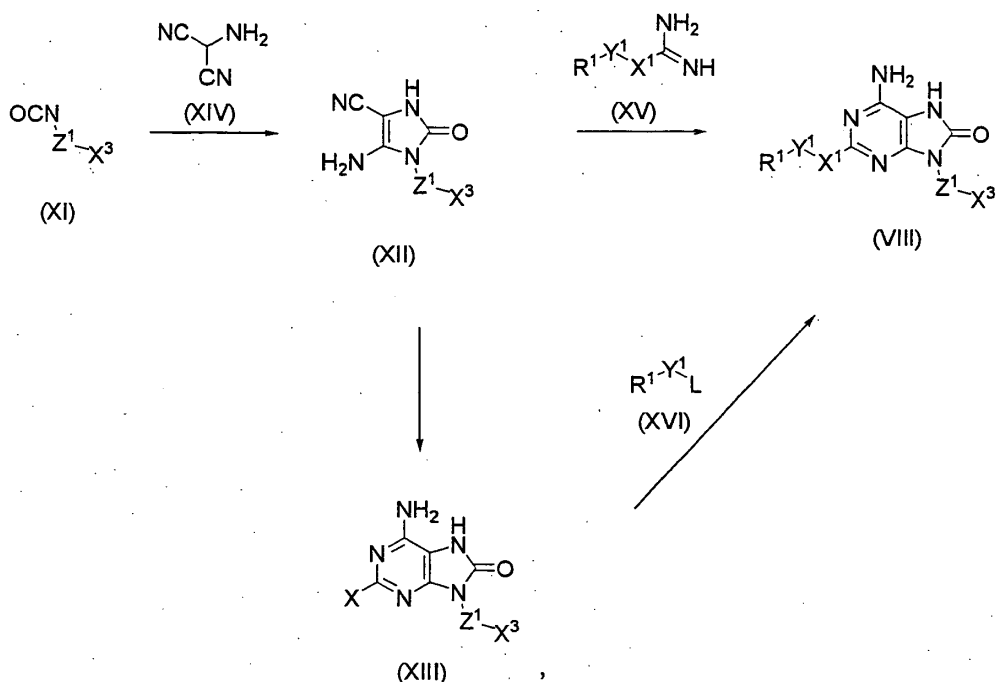
25 **[0067]**En el caso en el que X^1 es NR^4 , La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y 4-dimetilaminopiridina. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglima, un alcohol tal como propanol y butanol y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente.

30 **[0068]**En el caso en el que X^1 es un átomo de oxígeno o átomo de azufre, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un metal alcalino tal como sodio y potasio y un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglima, y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C.

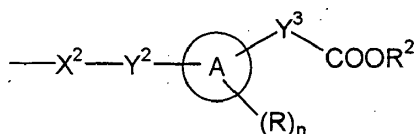
35 **[0069]**En el caso en el que X^1 es SO_2 , un intermedio en donde el correspondiente X^1 es un átomo de azufre se oxida con Oxone (marca registrada) o ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA).

40 **[0070]**En el procedimiento de preparación del compuesto (VIII) a partir del compuesto (I), el compuesto (V) también puede sintetizarse a partir del compuesto (II) mediante el mismo método que el anterior, o el compuesto (VIII) se puede obtener también sintetizando el compuesto (V) a partir del compuesto (I) a través del compuesto (IV) y convirtiendo el resultante en el compuesto (VII), que después se convierte en el objetivo.

45 Método de preparación 2



en donde L es un grupo eliminable, R¹, Y¹, X¹ y Z¹ tienen los mismos significados que antes, X es un grupo amino, un grupo mercapto o un grupo hidroxilo, y X³ es un grupo mostrado mediante la siguiente fórmula:



(en donde el anillo A, n, R, R², X², Y² e Y³ tienen los mismos significados que antes), un grupo eliminable, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo o un grupo ácido sulfónico.

[0072]El compuesto (XII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XI) con el compuesto (XIV) en presencia de una base.

[0073]En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano, un alcohol tal como metanol y etanol, y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

[0074]El compuesto (VIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) con el compuesto (XV) en presencia o ausencia de una base.

[0075]En cuanto a la base, se puede hacer uso de una base inorgánica, incluyendo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y diglima, un alcohol tal como metanol y etanol, y un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

[0076]En el procedimiento para preparar el compuesto (VIII) a partir del compuesto (XII), el compuesto (VIII) también se puede obtener sintetizando el compuesto (XIII) y después haciéndolo reaccionar con el compuesto (XVI).

[0077]En el caso en el que X es un grupo amino, el compuesto (XIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) con guanidina en presencia o ausencia de una base.

5 [0078]En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio.

10 [0079]En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglima, un alcohol tal como metanol y etanol, y un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

15 [0080]En el caso en el que X es un grupo hidroxilo, el compuesto (XIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) con urea en presencia o ausencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, y un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio.

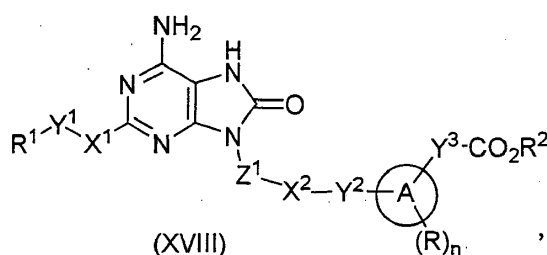
20 [0081]En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglima, un alcohol tal como metanol y etanol, y un disolvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

25 [0082]En el caso en el que X es un grupo mercapto, el compuesto (XIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XII) con isotiocianato de benzoilo en presencia o ausencia de una base, seguido de ciclación. En la reacción con isotiocianato de benzoilo, en cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

35 [0083]En la reacción de ciclación, en cuanto a la base, se puede hacer uso de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio y t-butóxido de potasio. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, un alcohol tal como etanol y 2-propanol y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente de temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

40 [0084]El compuesto (VIII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con el compuesto (XVI) en presencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un compuesto hidrogenado metálico tal como hidruro de sodio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina y un alcóxido de metal, tal como t-butóxido potásico. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

Método de preparación 3

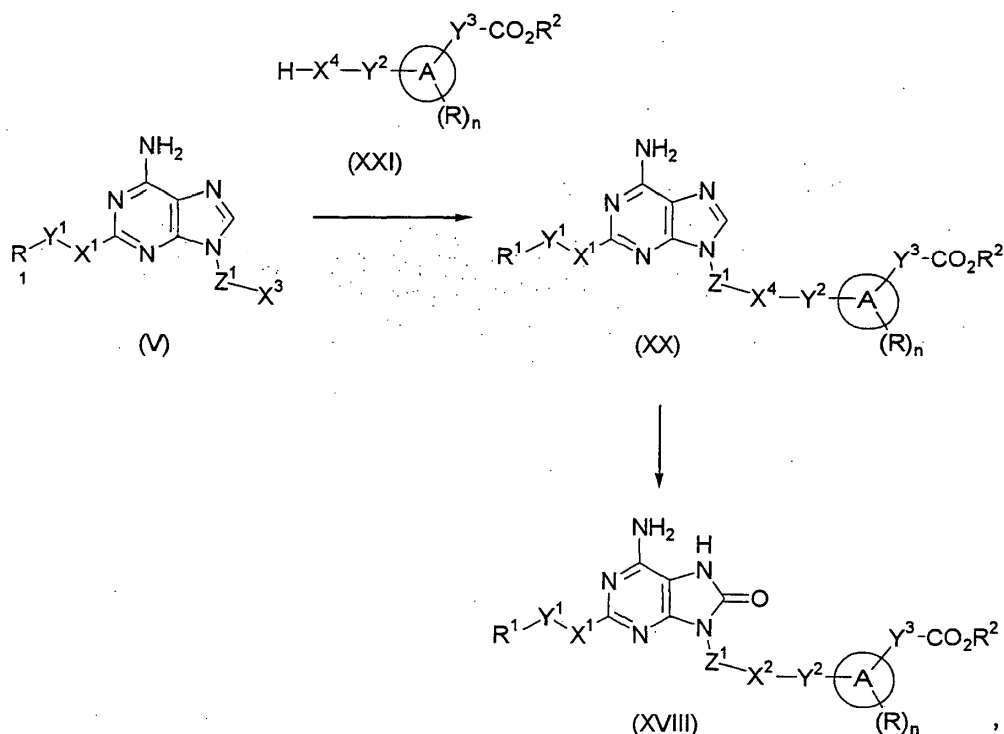


55

en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen los mismos significados que antes.

[0086] En el caso en el que X³ es un grupo eliminable, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo o grupo de ácido sulfónico en la fórmula anterior (II) a (XVI), cada uno de ellos se puede convertir, respectivamente, en el compuesto (XVIII) de acuerdo con un método conocido para el experto en la técnica o similar al mismo. Estos métodos se describen, por ejemplo, en "Comprehensive Organic Transformations, R. C. Lalock (VCH Publishers, Inc. 1989)". Esos métodos se explican concretamente a continuación.

(1) Un caso en el que X³ es un grupo eliminable



en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen los mismos significados que antes, y X⁴ es un átomo de oxígeno, átomo de azufre o NR⁵.

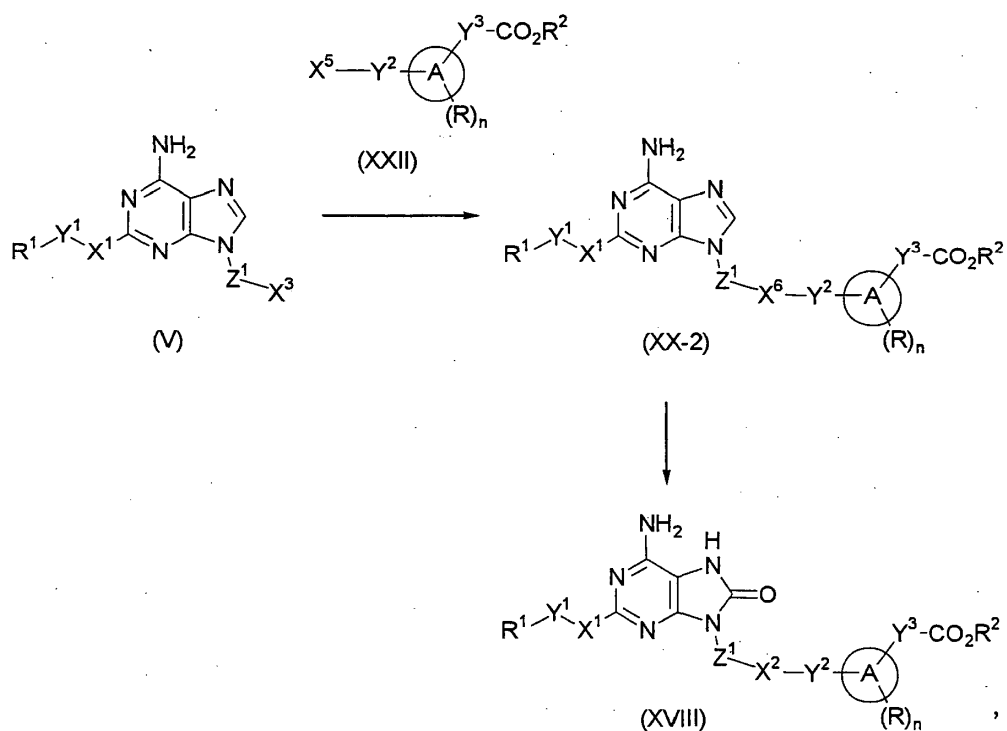
[0088] El compuesto (XX) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V) (en donde X³ es un grupo eliminable) con el compuesto (XXI).

[0089] En caso de que X⁴ es NR⁵, la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y 4-dimetilaminopiridina. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y diglima, un alcohol tal como propanol y butanol y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. La reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

[0090] En el caso en el que X⁴ es un átomo de oxígeno o átomo de azufre, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un metal alcalino tal como sodio o potasio o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y diglima y un disolvente aprótico tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

(2) Un caso en el que X³ es un grupo amino

i) Un caso en el que X² es NR⁵CO, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁵CSNR⁶

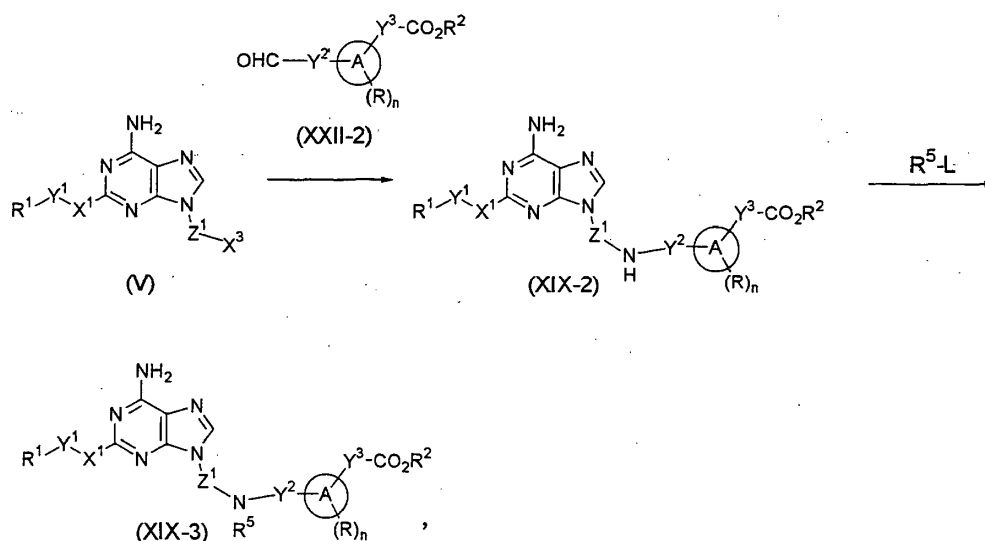


en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen los mismos significados que antes, X⁵ es COCl, SO₂Cl, NCO o NCS, y X⁶ es NR⁵CO, NR⁵SO₂, NR⁵CO₂NR⁶ o NR⁵CSNR⁶.

5
[0092]El compuesto (XX) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V) (en donde X³ es un grupo amino) con el compuesto (XXII) en presencia o ausencia de una base. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletamina y 4-dimetilaminopiridina. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un disolvente aprótico tal como tolueno y xileno. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

15 ii) Un caso en el que X² es NR⁵

[0093]El compuesto (XIX-2) o el compuesto (XIX-3), que corresponde al compuesto de fórmula (1) se pueden obtener mediante el siguiente procedimiento.

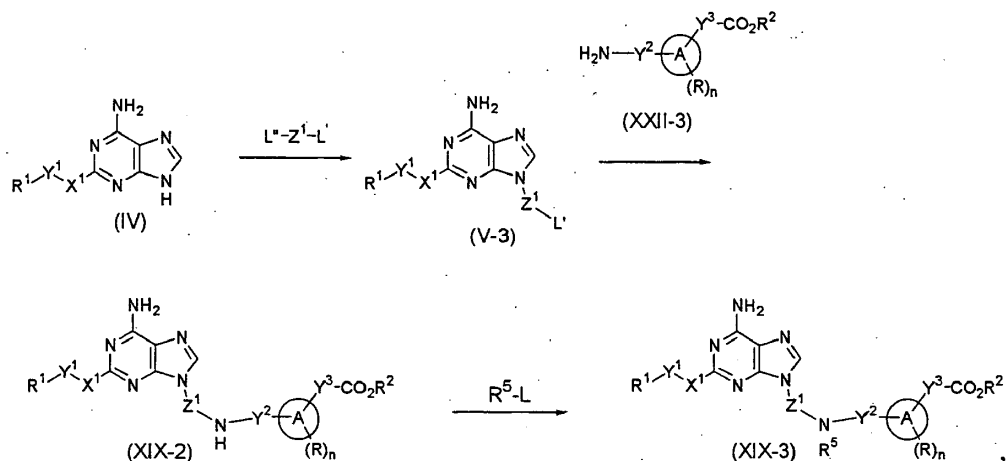


20

en donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Z¹ y L tienen los mismos significados que antes, e Y² se combina con metileno para representar Y^{2'}.

5 **[0094]**El compuesto (XIX-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V) con el compuesto aldehído (XXII-2) utilizando un agente reductor tal como borohidruro de sodio (NaBH₄) en un disolvente tal como metanol. Cuando R⁵ es el grupo excepto un átomo de hidrógeno, el compuesto (XIX-3) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XIX-2) con un reactivo de alquilación tal como un reactivo alquilo halogenado en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida.

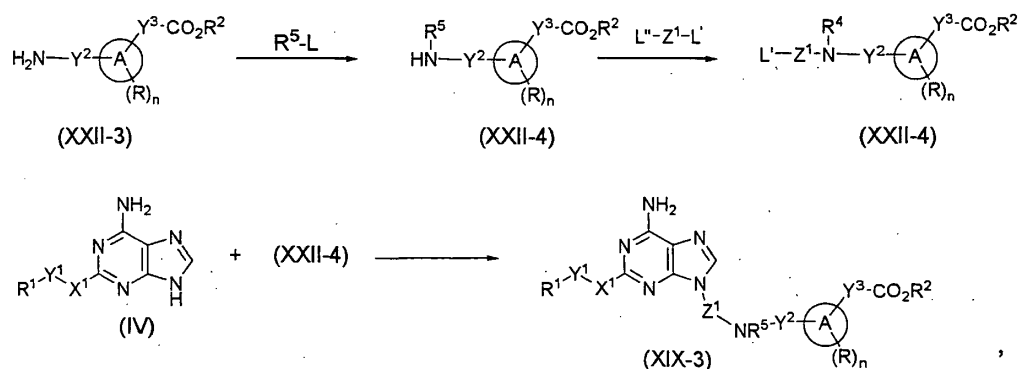
10 **[0095]**El compuesto (XIX-2) o el compuesto (XIX-3) también se pueden obtener en el siguiente procedimiento.



15 en donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Z¹ y L tienen los mismos significados que antes, y L' y L" son iguales o diferentes, y son un grupo eliminable.

20 **[0096]**El compuesto (V-3) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto mostrado como Lⁿ-Z¹-L tal como dihaluro de alquileo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente, tal como dimetilformamida. El compuesto (XIX-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V-3) con el compuesto (XXII-3) en las mismas condiciones. El compuesto (XIX-2) se convierte en el compuesto (XIX-3) en donde R⁵ es el grupo excepto hidrógeno de la misma manera que se ha mencionado anteriormente.

[0097]El compuesto (XIX-3) también se puede obtener mediante el siguiente procedimiento.

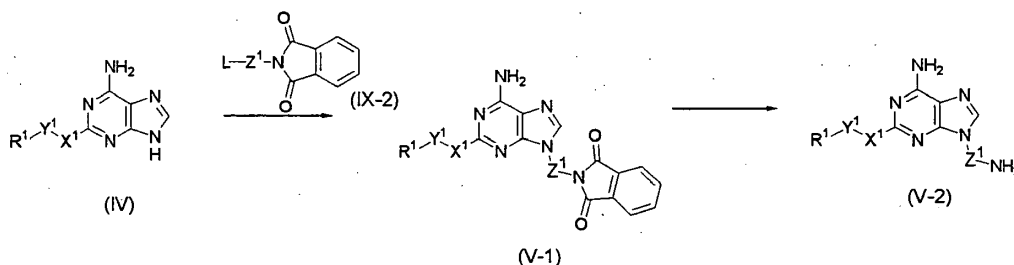


25 en donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, L' y L" tienen los mismos significados que antes.

30 **[0098]**El compuesto (XXII-4) se puede obtener mediante alquilación del compuesto (XXII-3) en el procedimiento de dos etapas. El compuesto (XIX-3) se puede obtener mediante la condensación del compuesto (XXII-4) con el compuesto (IV) en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como dimetilformamida. En el caso del compuesto (XIX-3) en donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno, el compuesto (XXII-4) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XIX-3) con el compuesto mostrado como Lⁿ-Z¹-Lⁿ tal como dihaluro de alquileo.

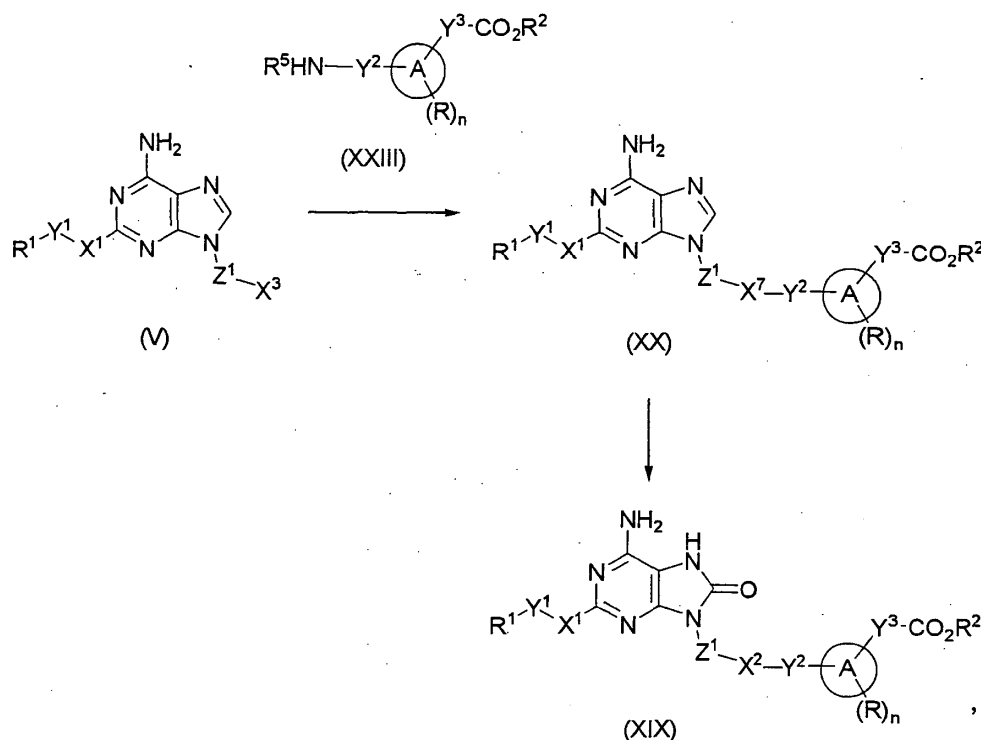
35 **[0099]**El grupo amino en el compuesto (V) se puede proteger si fuera necesario, y el grupo protector del grupo

amino se puede desproteger para proporcionar el compuesto (V) en donde X^3 representa un grupo amino. Por ejemplo, el compuesto (V-1) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (IX-2) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida. El compuesto obtenido se puede tratar con hidrazina en un disolvente tal como etanol para proporcionar el compuesto (V-2), a saber, el compuesto (V) en donde X^3 representa un grupo amino.



en donde R^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 y L tienen los mismos significados que antes.

(3) Un caso en el que X^3 es un grupo carboxi o un grupo ácido sulfónico



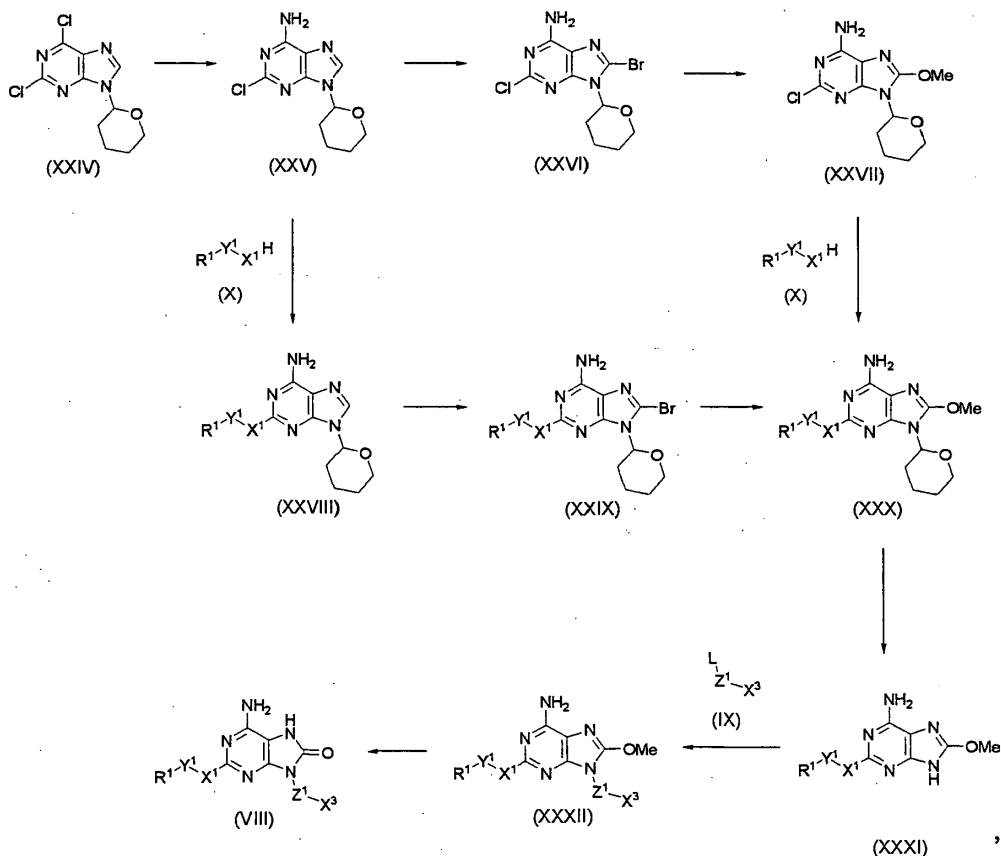
en donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Z^1 tienen los mismos significados que antes, y X^7 es $CONR^5$ o SO_2NR^5 .

[0100] El compuesto (XX) se puede obtener convirtiendo el compuesto (V) en donde X^3 es un grupo carboxi o un grupo de ácido sulfónico a un compuesto haluro de ácido y después haciéndolo reaccionar con el compuesto (XXII) en presencia o ausencia de una base. En cuanto al agente de halogenación, se puede hacer uso de cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un disolvente aprótico tal como tolueno y xileno. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente. En cuanto a la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y 4-dimetilaminopiridina. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un disolvente aprótico tal como tolueno y xileno. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del

disolvente.

[0101] Cada etapa descrita en el método de preparación 3 se puede llevar a cabo con el uso de cualquiera de los compuestos del método de preparación 1 o 2 como sustancia de partida, con tal que no impida las etapas de preparación después de la presente etapa de preparación, y se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los esquemas de reacción descritos en el método de preparación 1 o 2. Adicionalmente, en el método de preparación 3, el compuesto de la fórmula (XX) se puede convertir en el compuesto de la fórmula (XIX) por medio del método descrito en el método de preparación 1,

10 Método de preparación 4



en donde L es un grupo eliminable, y R^1 , Y^1 , X^1 , Z^1 y X^3 tienen los mismos significados que antes.

15 [0103] El compuesto (XXV) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XXIV) con amoníaco en una solución acuosa, un disolvente orgánico o una mezcla de agua y un disolvente orgánico.

20 [0104] El disolvente orgánico incluye un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, y butanol, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglima, un disolvente aprótico tal como acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona, por ejemplo, entre aproximadamente de la temperatura ambiente y 200°C. Se puede utilizar opcionalmente en la reacción un recipiente de reacción tal como un autoclave.

25 [0105] El compuesto (XXVI) se puede obtener de la misma manera que en la síntesis del compuesto (III) con el compuesto (XXV).

[0106] El compuesto (XXVII) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (XXVI) con metóxido de sodio.

30 [0107] En cuanto al disolvente orgánico, se hace uso de un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y un alcohol tal como metanol.

[0108] La temperatura de reacción se selecciona, por ejemplo, entre un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

[0109] Además, el compuesto (XXVII) se puede obtener mediante tratamiento del compuesto (XXVI) con una solución alcalina acuosa que contiene metanol.

5 [0110] En cuanto a la solución alcalina acuosa, se hace uso de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como una solución de hidróxido de sodio y de hidróxido de potasio. La temperatura de reacción se selecciona de entre, por ejemplo, un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

10 [0111] El compuesto (XXX) se puede obtener de la misma manera que en la síntesis del compuesto (VIII) utilizando el compuesto (XXVII) en el método de preparación 1,

15 [0112] Además, en la etapa en la que se parte del compuesto (XXV) al compuesto (XXX), el compuesto (XXVIII) se prepara mediante el mismo método que antes, y se convierte en el compuesto (XXIX). El compuesto (XXX) se puede obtener también a partir del compuesto (XXIX).

[0113] El compuesto (XXXI) se puede obtener por tratamiento del compuesto (XXX) con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como metanol.

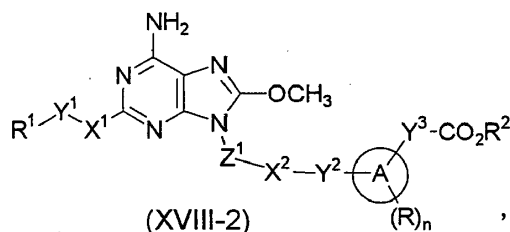
20 [0114] El compuesto (XXXII) se puede preparar utilizando el compuesto (XXXI) de la misma manera que en la síntesis del compuesto (II) a partir del compuesto (I), o la síntesis del compuesto (V) a partir del compuesto (IV) en el método de preparación 1,

[0115] El compuesto (VIII) se puede obtener mediante tratamiento con ácido del compuesto (XXXII).

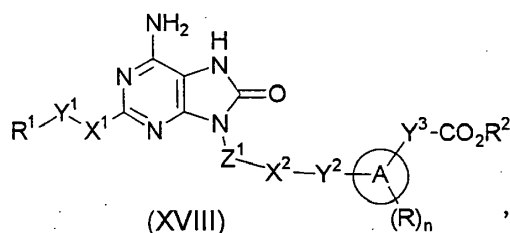
25 [0116] En cuanto al ácido, se puede hacer uso, por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

30 [0117] En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de, por ejemplo, agua, y una mezcla de agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico es ilustrado por un éter tal como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y acetonitrilo y un alcohol tal como metanol y etanol. La temperatura de reacción se selecciona, por ejemplo, entre un intervalo de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

35 [0118] El compuesto (XXXII) en donde X^3 representa un grupo eliminable, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo o grupo ácido sulfónico se pueden convertir en el compuesto (XVIII-2):



40 en donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Z^1 tienen los mismos significados que antes, mediante el uso de un método descrito en el método 3 de preparación anteriormente mencionado. Y después, el compuesto (XVIII-2) se somete a la desprotección del grupo metoxi mediante tratamiento con ácido mencionado anteriormente para preparar el compuesto (XVIII):



45 en donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Z^1 tienen los mismos significados que antes.

[0119] El compuesto (XXXII) también se puede someter a la desprotección del grupo metoxi mediante tratamiento con ácido antes mencionado para proporcionar el compuesto de 8-oxo (VIII), y a continuación el compuesto (VIII) se

convierte en el compuesto (XVIII) mediante el uso del método de preparación 3,

[0120]En el caso en el que el compuesto de adenina de la presente invención, su intermedio o el compuesto de partida contiene un grupo funcional, se puede realizar opcionalmente una reacción para aumentar un átomo de carbono, una reacción para introducir un sustituyente o una reacción para la conversión del grupo funcional de acuerdo con una manera convencional para el experto en la técnica en una etapa apropiada, es decir, en una etapa intermitente en cada uno de los métodos de preparación descritos en el método de preparación 1 o 2. Para este propósito, se pueden utilizar los métodos descritos en "JIKKEN KAGAKU KOZA (editado por Nihon KAGAKU-KAI, MARUZEN)", o "Comprehensive Organic Transformación, R. C. Lalock (VCH Publishers, Inc.1989)". La reacción para aumentar un átomo de carbono incluye un método que comprende la conversión de un grupo éster en un grupo hidroximetilo utilizando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, la introducción de un grupo eliminable y a continuación introduciendo un grupo ciano. La reacción para la conversión de un grupo funcional incluye una reacción para llevar a cabo la acilación o sulfonilación utilizando un haluro de ácido, un haluro de sulfonilo, etc., una reacción para hacer reaccionar un agente de alquilación tal como un alquilo halogenado, una reacción de hidrólisis, una reacción de formación de enlace C-C tal como la reacción de Friedel-Crafts y la reacción de Wittig, y una reacción de oxidación, una reacción de reducción, etc.

[0121]En el caso en el que el compuesto de la presente invención o su compuesto intermedio contiene un grupo funcional tal como un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y grupo oxo, se puede utilizar opcionalmente una tecnología de protección y desprotección. Un grupo protector preferible, un método de protección y un método de desprotección se describen en detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

[0122]El compuesto (1) de la presente invención y el compuesto intermedio para la producción de los mismos se pueden purificar mediante un método conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, la purificación se puede llevar a cabo mediante cromatografía en columna (por ejemplo cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía de intercambio iónico) o recristalización. En cuanto al disolvente de recristalización, por ejemplo, se puede hacer uso de un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, un éter tal como éter dietílico, un éster tal como acetato de etilo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo tal como hexano, un disolvente aprótico tal como dimetilformamida y acetonitrilo, agua y una mezcla de dos o más de los mismos. En cuanto a otro método de purificación, se puede hacer uso de los descritos en "JIKKEN KAGAKU KOZA (editado por Nihon KAGAKU-KAI, MARUZEN) Vol.1", etc.

[0123]En el caso en el que el compuesto de la fórmula (1) de la presente invención contiene uno o más carbonos asimétricos, su producción se puede llevar a cabo utilizando la sustancia de partida que contiene los carbonos asimétricos o mediante la introducción de los carbonos asimétricos durante las etapas de producción. Por ejemplo, en el caso de un isómero óptico, se puede obtener mediante el uso de una sustancia de partida ópticamente activa o mediante la realización de una resolución óptica en una fase adecuada de las etapas de producción. El método de resolución óptica se puede llevar a cabo mediante el método del diastereómero que comprende dejar que el compuesto de la fórmula (1) o su intermedio forme una sal con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, un ácido monocarboxílico tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina y ácido láctico, un ácido dicarboxílico tal como ácido tartárico, tartrato de o-diisopropilideno y ácido málico, un ácido sulfónico tal como ácido canforsulfónico y ácido bromocanforsulfónico) en un disolvente inerte (por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, un éter tal como éter dietílico, un éster tal como acetato de etilo, un hidrocarburo tal como tolueno, un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y una mezcla de dos o más de los mismos).

[0124]En el caso en el que el compuesto de la fórmula (1) o su intermedio contiene un grupo funcional tal como un grupo carboxílico, el objeto se puede lograr también mediante la formación de una sal con una amina ópticamente activa (por ejemplo, una amina orgánica tal como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina y estriquina).

[0125]La temperatura para la formación de la sal se selecciona entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Con el fin de aumentar la pureza óptica, la temperatura es preferiblemente aumentada una vez hasta el punto de ebullición del disolvente. Tras la recuperación de la sal formada por filtración, el rendimiento se puede aumentar opcionalmente mediante enfriamiento. La cantidad del ácido o amina ópticamente activos es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 1 equivalente, con respecto al sustrato. Una sal ópticamente activa con alta pureza óptica se puede obtener opcionalmente mediante recristalización en un disolvente inerte (p. ej., un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, un éter tal como éter dietílico, un éster tal como acetato de etilo, un hidrocarburo tal como tolueno, un disolvente aprótico tal como acetonitrilo y una mezcla de dos o más de los mismos). Si fuera necesario, la sal ópticamente resuelta se puede convertir en una forma libre mediante tratamiento con un ácido o una base por medio del método convencional.

[0126]El compuesto de 8-oxoadenina y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención es útil como un inmuno-modulador y por lo tanto útil como agente terapéutico y profiláctico para enfermedades asociadas con una

respuesta inmunitaria anormal (p. ej., enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas) y diversas infecciones y cánceres en los que se requiere la activación de una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el compuesto de 8-oxoadenina y su sal farmacéuticamente aceptable es útil como agente terapéutico y profiláctico para las enfermedades mencionadas en los siguientes apartados (1) - (8).

(1) Enfermedades respiratorias: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo AINE tales como la aspirina y la indometacina) y asma inducida por el polvo; intermitente y persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, tratamiento antineoplásico con complicaciones fibróticas e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitumoral incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

(2) (Piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones medicamentosas fijas.

(3) (Ojos) blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmía incluyendo oftalmía simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas.

(4) (Genitourinarias) nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).

(5) (Rechazo de aloinjertos) agudo y crónico, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra anfitrión.

(6) Otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos, incluyendo artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sazary.

(7) (Oncología) tratamiento de cánceres comunes incluyendo próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

(8) (enfermedades infecciosas) enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, VIH, CMV, VZV, rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, para-influenza; enfermedades bacterianas como la tuberculosis y Mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades causadas por hongos, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, Pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma, leishmaniasis.

[0127] Los compuestos 8-oxoadenina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también se pueden utilizar como coadyuvantes de vacuna.

[0128] El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable muestran una actividad inductora de interferón y/o una actividad supresora de la producción de IL-4 y IL-5, y por tanto muestran un efecto como medicamento que tiene una actividad inmunomoduladora específica contra células T auxiliares de tipo 1 (células Th1)/células T auxiliares de tipo 2 (células Th2), a saber, preferiblemente útiles como agente profiláctico o terapéutico para el asma causada por células Th2, y enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatosis atópica. Además, debido a su actividad inmunoactivadora tal como actividad inductora de interferón α y de interferón gamma, es útil como agente profiláctico o terapéutico para el cáncer, una enfermedad

viral causada por infección con virus tales como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el VIH y el virus del papiloma humano (HPV), infecciones por bacterias y dermatosis tales como la psoriasis.

5 **[0129]**El compuesto de la presente invención no tiene ninguna limitación en cuanto a su formulación de administración y se administra por vía oral o parenteral. La preparación para la administración oral se puede ilustrar mediante cápsulas, polvos, comprimidos, gránulos, gránulos finos, jarabes, soluciones, suspensiones, etc., y la preparación para la administración parenteral se puede ilustrar mediante inyectables, goteos, gotas para los ojos, preparaciones intrarrectales, inhalaciones, pulverizaciones (p. ej., pulverizaciones, aerosoles, líquidos/suspensiones para pulverización de cartucho para inhaladores o insufladores), lociones, geles, ungüentos, cremas, preparaciones transdérmicas, preparaciones transmucosa, gotas nasales, gotas óticas, cintas, parches transdérmicos, 10 cataplasmas, polvos para aplicación externa, y similares. Esas preparaciones se pueden preparar de las maneras conocidas hasta ahora, y se pueden utilizar portadores, cargas, aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, disgregantes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, agentes isotónicos, agentes tensioactivos, antisépticos, perfumes convencionales aceptables, etcétera. Se pueden utilizar apropiadamente dos o más vehículos farmacéuticos. 15

[0130]Se puede preparar una preparación líquida tal como emulsiones y jarabes, entre las preparaciones para administración oral, mediante el uso de aditivos que incluyen agua; un azúcar tal como sacarosa, sorbitol y fructosa; un glicol tal como polietilenglicol y propilenglicol; un aceite tal como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja; un antiséptico tal como éster de ácido p-hidroxibenzoico; un aroma tal como el aroma de fresa y el aroma de menta. La preparación sólida tal como cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos se pueden preparar mediante el uso de una carga tal como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol; un disgregante tal como almidón y alginato de sodio; un lubricante tal como estearato de magnesio y talco; un aglutinante tal como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y gelatina; un tensioactivo tal como un éster de ácido graso; un plastificante tal como glicerina. 20 25

[0131]La preparación líquida tal como inyectables, gotas, gotas oculares y gotas óticas, entre las preparaciones para la administración parenteral, se puede preparar preferiblemente en forma de una preparación líquida isotónica esterilizada. Por ejemplo, los inyectables se pueden preparar mediante el uso de un medio acuoso tal como solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa. La preparación para la administración intrarrectal se puede preparar mediante el uso de un vehículo tal como manteca de cacao usualmente en forma de supositorio. 30

[0132]Las pomadas, cremas y geles contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0,01 a 10% p/p, y no se puede incorporar un agente espesante adecuado a una base acuosa u oleosa y/o un agente gelificante y/o un disolvente. La base se ilustra mediante agua y/o un aceite tal como parafina líquida, un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite de ricino, un disolvente tal como polietilenglicol, etcétera. El agente espesante y agente gelificante se ilustran mediante parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicol, grasa de oveja, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o emulsionantes no iónicos. 35 40

[0133]Las lociones contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0,01 a 10% p/p, y se pueden preparar con el uso de una base acuosa u oleosa, que puede contener generalmente emulsionantes, estabilizantes, agentes dispersantes, inhibidores de precipitación y también agentes espesantes. 45

[0134]Los polvos para uso externo contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0,01-10% p/p, y se pueden formular usando una base en polvo adecuada tal como talco, lactosa y almidón. 50

[0135]Los goteos se pueden formular mediante el uso de una base acuosa o no acuosa, y pueden contener agentes dispersantes, agentes solubilizantes, inhibidores de la precipitación o antisépticos. 55

[0136]Los aerosoles se pueden formular en una solución o suspensión acuosa utilizando un propelente líquido adecuado, o en un aerosol distribuido desde un envase a presión, tal como un inhalador de dosis medida. 60

[0137]Los aerosoles adecuados para inhalación pueden ser una suspensión o solución acuosa, y contienen generalmente el compuesto de la presente invención y un propelente adecuado tal como fluorocarbono, clorofluorocarbono que contiene hidrógeno y una mezcla de los mismos, concretamente hidrofluoroalcano, específicamente 1,1,1,2 tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Los aerosoles pueden contener opcionalmente excipientes adicionales bien conocidos en la técnica tales como un tensioactivo, (por ejemplo, ácido oleico o lecitina) y un co-disolvente tal como etanol. 65

[0138]Las cápsulas o cartuchos de gelatina utilizados para inhalador o insuflador se pueden formular mediante el uso de una mezcla en polvo de los compuestos utilizados en la presente invención y una base en polvo tal como lactosa y almidón. Estos contienen el compuesto de la presente invención por lo general en una cantidad de 20 µg-10 mg. El compuesto de la presente invención se puede administrar sin utilizar excipientes tales como lactosa como 70

método alternativo.

[0139]El compuesto de 8-oxoadenina de la presente invención preferiblemente se administra por vía parenteral en forma de una preparación para administración tópica. La preparación adecuada se ilustra mediante pomadas, lociones, cremas, geles, cintas, parches transdérmicos, cataplasmas, pulverizaciones, aerosoles, soluciones/suspensiones acuosas para pulverización de cartucho para inhaladores o insufladores, gotas oculares, gotas óticas, gotas nasales, polvos para administraciones externas, etcétera.

[0140]Una proporción del compuesto activo de la presente invención en la preparación para la administración tópica de la presente invención es, sin embargo, dependiendo de la formulación, generalmente de 0,001 a 10% en peso, preferiblemente de 0,005 a 1%. La proporción utilizada en los polvos para inhalación o insuflación es de 0,1 a 5%.

[0141]En el caso de los aerosoles, el compuesto de la presente invención está contenido preferiblemente en una cantidad de 20-2000µg, más preferiblemente de aproximadamente 20 µg-500 µg por cada cantidad medida o cantidad pulverizada. La dosificación es una vez o varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, y de una a tres unidades administradas cada vez.

[0142]El compuesto 8-oxoadenina (1) de la presente invención, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable pueden mostrar la actividad farmacéutica en el sitio administrado en el caso de la administración tópica, y adicionalmente son útiles como preparación farmacéutica para administración tópica que se caracteriza por que no muestra actividad farmacológica sistémica debido a que los compuestos son convertidos por una enzima in vivo en diferentes compuestos (compuestos degradados) que tienen sólo un efecto médico sustancialmente reducido. El efecto médico utilizado aquí significa una actividad farmacológica del compuesto, incluyendo específicamente una actividad inductora de interferón, y una actividad supresora de la producción de IL-4 y/o IL-5.

[0143]El efecto médico del compuesto degradado es preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 100 veces, aún más preferiblemente 1000 veces reducido en comparación con el del compuesto original.

[0144]La actividad farmacológica se puede medir por cualquiera de los métodos de evaluación convencionales, preferiblemente mediante un método de evaluación in vitro. Los ejemplos específicos de los métodos se describen en Method in ENZYMOLOGY (Academic Press), un método que utiliza kits de ELISA disponibles comercialmente (por ejemplo AN'ALYSA (Sistema de inmunoensayo)) y un método descrito en los ejemplos de la presente memoria.

[0145]Por ejemplo, midiendo la actividad inductora de interferón con un bioensayo que utiliza células de bazo de ratón, se pueden comparar la cantidad de cada inducción de interferón (UI/ml a la misma concentración del compuesto parental (el compuesto de la presente invención) y el compuesto degradado.

[0146]En cuanto a la actividad farmacológica, se ilustra la actividad in vivo causada por la actividad inductora de interferón, etc. Dicha actividad in vivo incluye la actividad de activación del sistema inmunitario, síntomas similares a la influenza, etc. La actividad de activación del sistema inmunitario incluye la inducción de la actividad citotóxica por ejemplo de las células asesinas naturales (NK), etc. El síntoma de tipo influenza incluye fiebre, etc. La fiebre significa la elevación de la temperatura corporal de un mamífero, por ejemplo, en el caso de los seres humanos, la fiebre significa que la temperatura del cuerpo aumenta más que la temperatura normal.

[0147]La administración tópica no se limita al método de administración y la administración se lleva a cabo en un caso de administración a través de la cavidad nasal, los alvéolos o las vías respiratorias, mediante aireación o inhalación, en el caso de la administración a la piel, mediante extensión sobre la piel, y en el caso de la administración a los ojos, mediante goteo a los ojos, etc. La administración preferible es la aireación y la inhalación.

[0148]Se puede confirmar que cuando la composición farmacéutica para la administración tópica de la presente invención se administra por vía tópica, el compuesto de la presente invención se convierte en un compuesto degradado en la sangre, etc., en seres humanos o animales, por ejemplo, por medio de su vida media en suero o en hígado S9 in vitro. Se conoce el método de ensayo para determinar la vida media del compuesto de la presente invención in vitro.

[0149]En el ensayo de medición in vitro, el compuesto de la presente invención se metaboliza en el hígado S9 y su vida media es preferiblemente no mayor de 60 minutos, más preferiblemente no mayor de 30 minutos, y aún más preferiblemente no mayor de 10 minutos.

[0150]Además, el compuesto de la presente invención se metaboliza en el suero, y su vida media es preferiblemente no mayor de 60 minutos, más preferiblemente no mayor de 30 minutos, y aún más preferiblemente no mayor de 10 minutos.

[0151]En cuanto al compuesto degradado, se ilustra el compuesto de la fórmula (1) en donde R² es un átomo de

hidrógeno, cuando el compuesto parental es el compuesto de la fórmula (1) en donde R² es un grupo excepto un átomo de hidrógeno.

5 [0152]El método para medir la vida media en el hígado S9 es el siguiente. A saber, el compuesto de la presente invención se añade a una solución de hígado S9 y se incuba a 37 ± 0,5°C durante 5 minutos a 2 horas. Mediante el análisis cuantitativo en el intervalo definido la cantidad del compuesto de la presente invención que queda en la solución de hígado S9 con HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), etc., se calcula la constante de la velocidad de extinción y la vida media. El método específico se describe en el Ejemplo.

10 [0153]La solución S9 de hígado utilizada en la presente memoria significa un producto obtenido homogeneizando un hígado de un mamífero en una solución acuosa tal como una solución salina fisiológica, una solución de sacarosa y una solución de KCl y a continuación recuperando el sobrenadante después de la centrifugación a 9000 xg. La solución acuosa se utiliza normalmente en una cantidad de 2 a 4 veces la del hígado. El mamífero incluye humanos, perros, conejos, cobayas, ratones y ratas. El S9 de hígado se puede utilizar opcionalmente después de la dilución con una solución tamponadora.

15 [0154]El método de medición de la vida media en suero de la presente invención es el siguiente. A saber, el compuesto de la presente invención es una solución de suero y se incubaron a 37 ± 0,5°C durante 5 minutos a 2 horas. Mediante el análisis cuantitativo en el intervalo definido la cantidad del compuesto de la presente invención que queda en la solución de suero con HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), etc., se calcula la constante de la velocidad de extinción calculada y la vida media.

20 [0155]El suero utilizado en la presente memoria significa una fracción de sobrenadante obtenida dejando los hemocitos y el factor de coagulación sanguínea de la sangre mediante centrifugación, etc., y se puede utilizar después de la dilución con una solución tamponadora.

25 [0156]La invención se refiere adicionalmente a terapias combinadas en donde un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (1) se administran simultáneamente o secuencialmente o en forma de una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

30 [0157]En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel); inhibidores de ciclooxigenasa (COX)-1/COX-2 no selectivos ya se apliquen tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (ya se administren por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato, lefunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

35 [0158]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

40 [0159]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste en compuesto fenotiazina tales como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

45 [0160]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantinas incluyendo teofilina y aminofilina; e inhibidores selectivos de la isoenzima PDE incluyendo inhibidores de PDE4 e inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.

50 [0161]La presente invención se refiere también adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la

invención junto con antagonistas del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina y mizolastina, que se aplica por vía oral, tópica o parenteral.

5 **[0162]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

[0163]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de histamina tipo 4.

10 **[0164]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un agonista de receptores adrenérgicos alfa-1/alfa-2, un agente simpaticomimético vasoconstrictor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

15 **[0165]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos incluyendo antagonistas de receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

[0166]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un agonista de beta-adrenoceptores (incluyendo subtipos de receptores beta 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

25 **[0167]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con una cromona, que incluye cromoglicato sódico y nedocromil sódico.

[0168]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGF-1).

[0169]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida, y furoato de mometasona.

35 **[0170]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, estromelisina, colagenasa, gelatinasa, agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11), MMP-9 y MMP-12.

40 **[0171]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función de receptores de quimioquinas tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia CC); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 (para la familia C-X3-C).

45 **[0172]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con una citoquina o un modulador de la función citoquinas incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de citoquinas, tales como alfa-, beta- y gamma-interferón; interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleuquina.

50 **[0173]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig), una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

55 **[0174]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con talidomida y derivados, o agentes anti-inflamatorios de aplicación sistémica o tópica, tales como retinoides, ditranol y calcipotriol.

60 **[0175]**La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano que incluye derivados de penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas, fluoroquinolonas y aminoglicósidos inhalados; y agentes antivirales que incluyen aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina; zanamavirand oseltamivir; inhibidores de la proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa

inversa tales como nevirapina y efavirenz.

[0176]La presente invención también se refiere adicionalmente a terapias combinadas de un compuesto de la invención junto con agentes utilizados para el tratamiento de cáncer. Los agentes adecuados para ser utilizados en las terapias combinadas incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, que se utilizan como un agente contra el cáncer, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, antifolatos tales como raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores a la baja de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5a-reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo trastuzumab anti-ErbB2 y el anticuerpo cetuximab anti-ErbB 1 [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa y serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes angiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo anti-factor crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, compuestos descritos en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

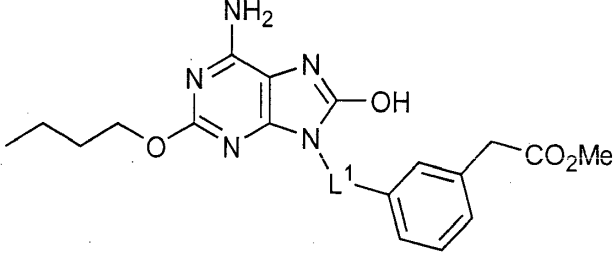
(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes) tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo enfoques ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, para disminuir la anergia de células T, enfoques que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas de citoquinas, enfoques que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas de citoquinas y enfoques que utilizan anticuerpos anti idiotípicos.

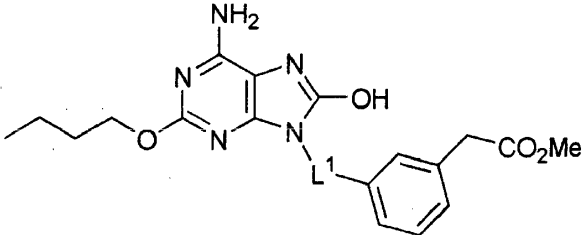
[0177]Los compuestos de la presente invención se ilustran en las siguientes Tablas 1 a 29, pero no deberían limitarse a estos compuestos. En estas tablas, los compuestos de la presente invención se muestran en una forma de tipo 8-hidroxi por conveniencia y no es diferente de tipo 8-oxo.

Tabla 1

		
-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ S-	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH- *
-(CH ₂) ₃ S-	-(CH ₂) ₂ N (CH ₃) -	-(CH ₂) ₃ NHCSNH- *
-(CH ₂) ₄ S-	-(CH ₂) ₃ N (CH ₃) -	-(CH ₂) ₄ NHCSNH- *
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ N (CH ₃) -	-CH ₂ * CO-
-(CH ₂) ₂ S (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ N (CH ₃) CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ * CO-
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N (CH ₃) CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ * CO-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO- *	-(CH ₂) ₄ * CO-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCO- *	-CH ₂ COCH ₂ - *

* Ejemplos de referencia

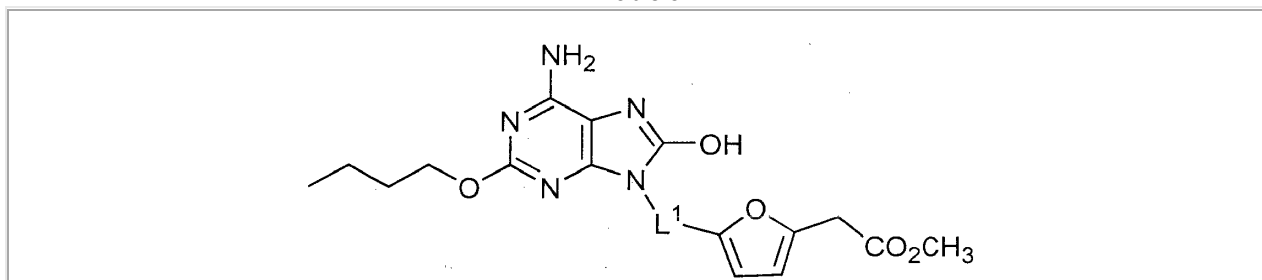
Tabla 2

		
-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₄ SO ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHCO- *	-CH ₂ CO (CH ₂) ₂ - *
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ - *	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ - *	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ - *
-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO- *	-CH ₂ CONH- *
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH- *	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO- *	-(CH ₂) ₂ CONH- *
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH- *	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO- *	-(CH ₂) ₃ CONH- *
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH- *	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ - *	-CH ₂ CONHCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ - *		-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ *	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)- *
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ - *	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)- *

$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^*$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$

* Ejemplos de referencia

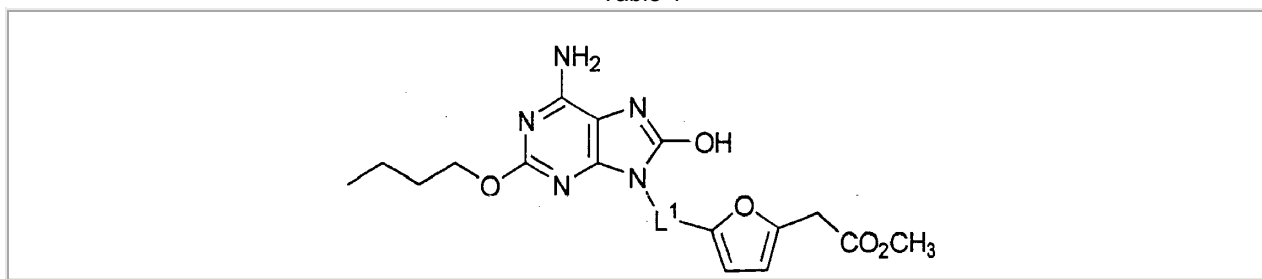
Table 3



$-\text{L}^1-$	$-\text{L}^1-$	$-\text{L}^1-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCSNH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCSNH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCSNH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-\text{CH}_2\text{CO}-^*$
$-(\text{CH}_2)_4\text{S}-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH})\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}-^*$	$-\text{CH}_2\text{COCH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-^*$	$-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-^*$

* Ejemplos de referencia

Table 4



$-\text{L}^1-$	$-\text{L}^1-$	$-\text{L}^1-$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2-^*$	$-\text{CH}_2\text{CONH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-^*$	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-^*$

$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-^*$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NH}-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-^*$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-^*$
$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NH}-^*$		$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHSO}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2-$	
$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$	
$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$	
$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$	

* Ejemplos de referencia

Tabla 5

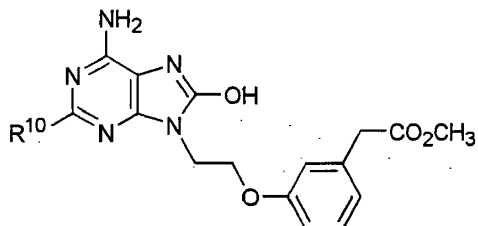
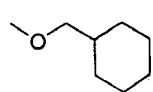
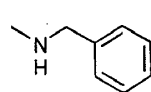
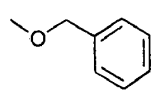
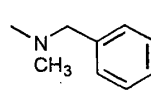
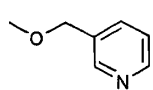
		
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
		

Tabla 6

-R ¹⁰	-R ¹⁰	-R ¹⁰
-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₄ CH ₃	-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OH	-S(CH ₂) ₂ OH	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ OH	-S(CH ₂) ₃ OH	-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-S(CH ₂) ₄ OH	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-S(CH ₂) ₃ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	
	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	

Tabla 7

-R ¹⁰	-R ¹⁰	-R ¹⁰
-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OH	-S(CH ₂) ₂ OH	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ OH	-S(CH ₂) ₃ OH	-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-S(CH ₂) ₄ OH	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-S(CH ₂) ₃ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	

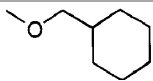
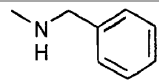
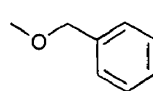
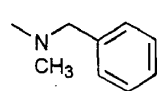
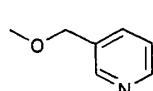
		
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
		

Tabla 8

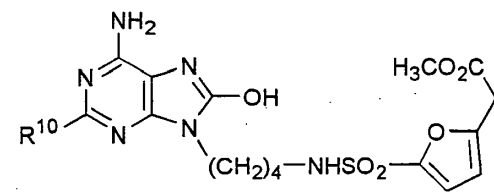
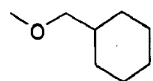
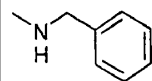
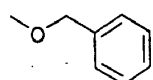
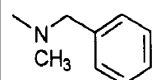
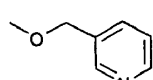
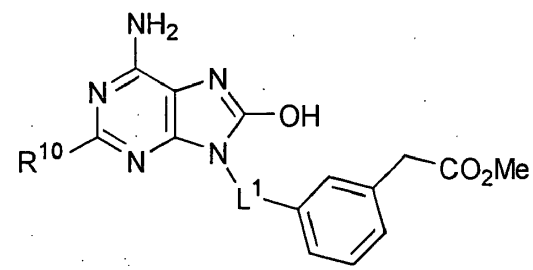
		
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
		

Tabla 9

	
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$

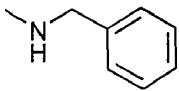
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ O-
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ S-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ S-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ S-
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ -

Tabla 10

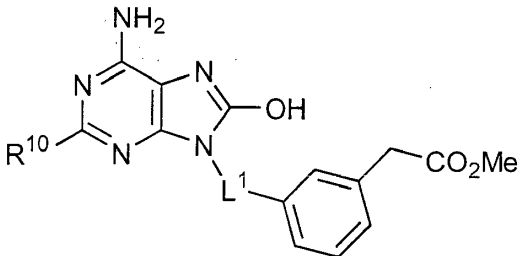
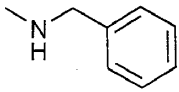
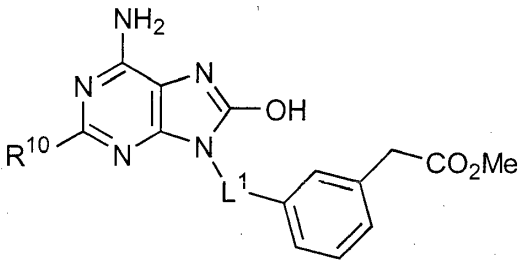
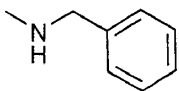
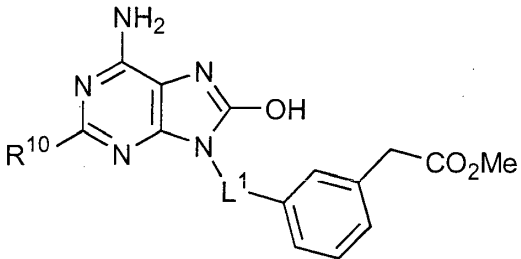
	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH- *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH- *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ - *
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ - *
	-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NCH ₃ - *
* Ejemplos de referencia	

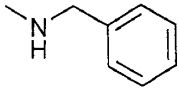
Tabla 11

	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NCH ₃ -*
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ NCH ₃ -*
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NCH ₃ CH ₂ -*
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NH-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ NH-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ -
	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NCH ₃ -

* Ejemplos de referencia

Tabla 12

	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ NCH ₃ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCO- *
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ NHCO- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ - *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ - *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO- *

-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO- *
	-(CH ₂) ₂ NHCO- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ - *

* Ejemplos de referencia

Tabla 13

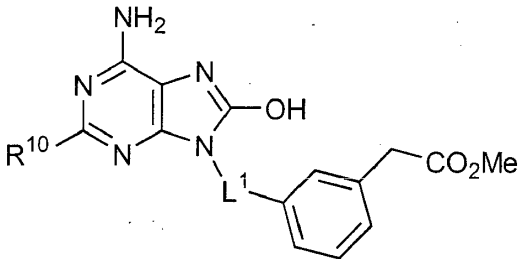
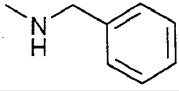
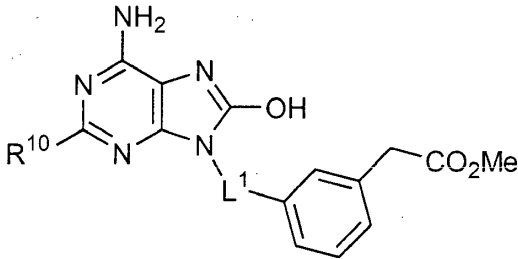
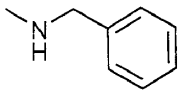
	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCONH-

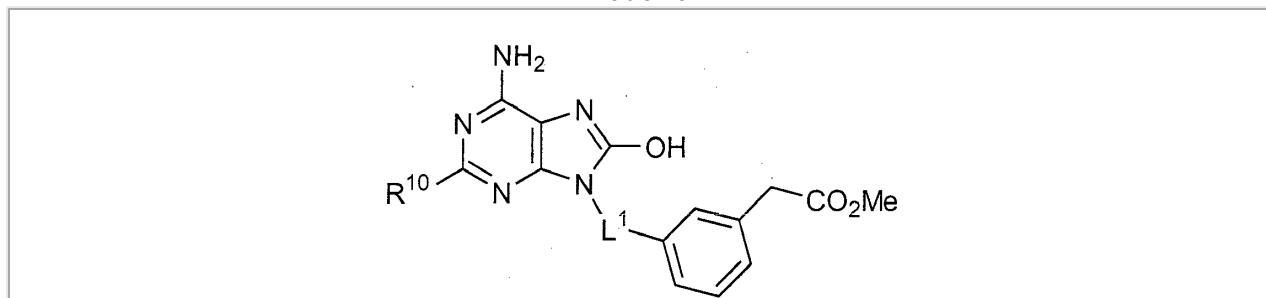
Tabla 14

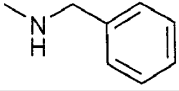
	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCSNH- *
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCSNH- *

-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₄ NHCSNH- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CO- *
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ CO- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CO- *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ COCH ₂ - *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ - *
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ - *
	-CH ₂ CO- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CONH- *

* Ejemplos de referencia

Tabla 15



-R ¹⁰	-L ¹
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CONH- *
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CONH- *
-S(CH ₂) ₂ OH	-CH ₂ CONHCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)- *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)- *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ OH	-CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ - *
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)CH ₂ - *
	-(CH ₂) ₃ CONH- *

* Ejemplos de referencia

Tabla 16

--

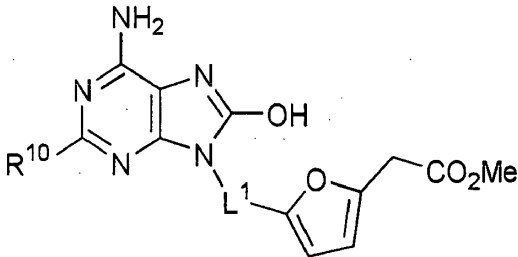
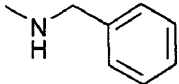
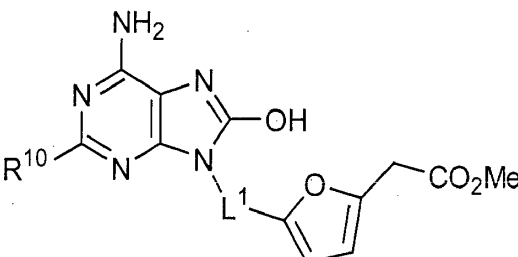
	
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

Tabla 17

	
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-^*$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-^*$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-^*$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-^*$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-^*$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-^*$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$

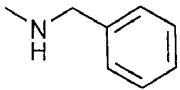
	
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NCH}_3$ - *
* Ejemplo de referencia	

Tabla 18

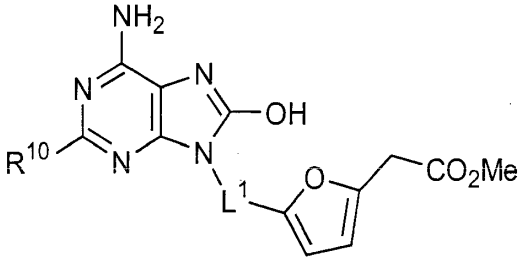
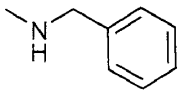
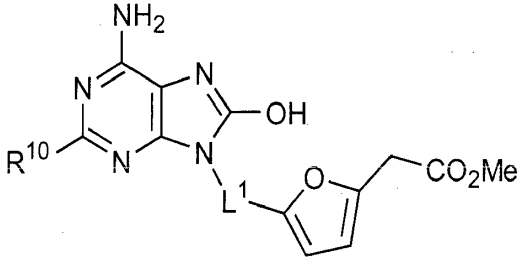
	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NCH}_3$ - *
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NCH}_3$ - *
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NCH}_3\text{CH}_2$ - *
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ -
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ -
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ -
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2$ -
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ -
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2$ -
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ -
	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2$ - *
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_3$ -
* Ejemplos de referencia	

Tabla 19

	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_3$ -
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}$ - *

ES 2 563 952 T3

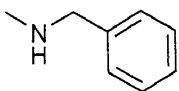
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ NHCO- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ - *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ - *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO- *
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO- *
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO- *
	-(CH ₂) ₂ NHCO- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ - *
* Ejemplos de referencia	

Tabla 20

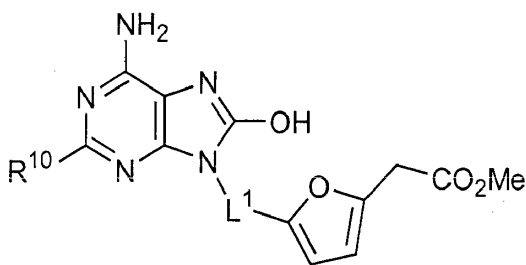
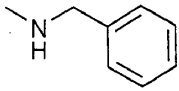
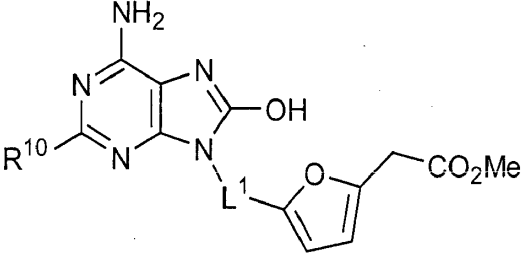
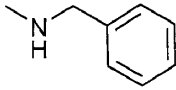
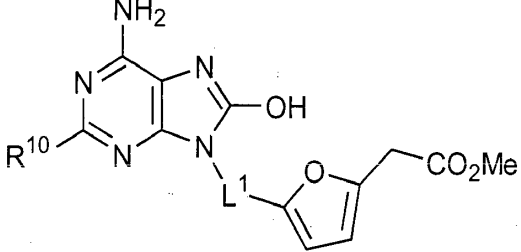
	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCONH-

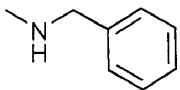
Tabla 21

	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCSNH- *
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCSNH- *
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₄ NHCSNH- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CO- *
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ CO- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CO- *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ COCH ₂ - *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ - *
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ - *
	-CH ₂ CO- *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CONH- *

* Ejemplos de referencia

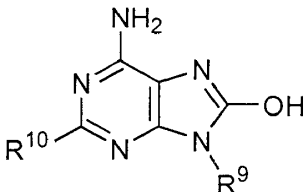
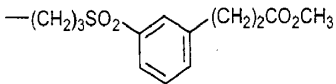
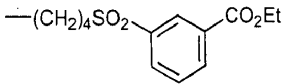
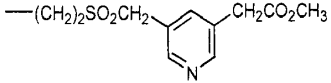
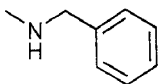
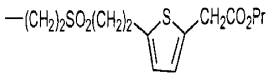
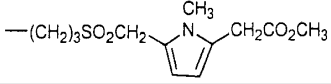
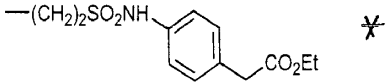
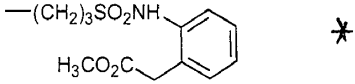
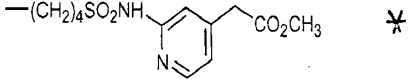
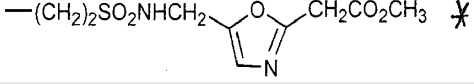
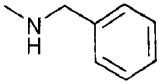
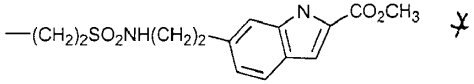
Tabla 22

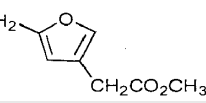
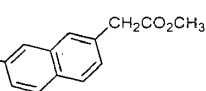
	
-R ¹⁰	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CONH- *
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CONH- *
-S(CH ₂) ₂ OH	-CH ₂ CONHCH ₂ - *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ - *
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)- *
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)- *
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)- *
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ - *

$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-^*$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-^*$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}-^*$

* Ejemplos de referencia

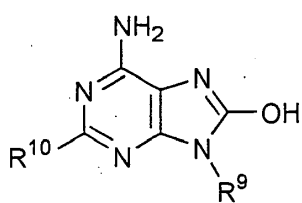
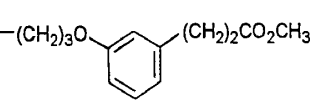
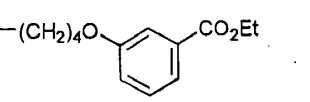
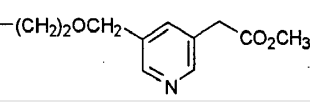
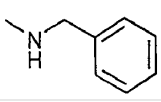
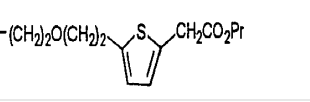
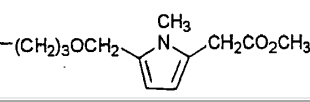
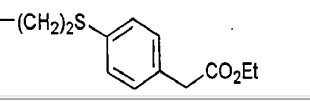
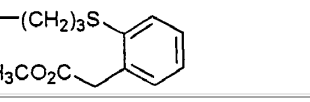
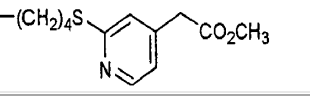
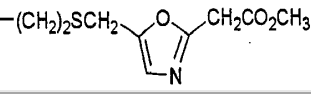
Tabla 23

	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	
	
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	
	

$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2$  ✖
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$  ✖

* Ejemplos de referencia

Tabla 24

	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}$ 
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}$ 
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$ 
	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$ 
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{S}$ 
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}$ 
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{S}$ 
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2$ 

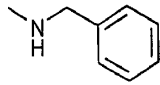
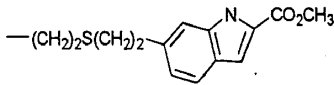
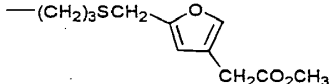
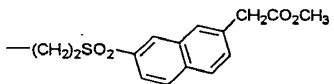
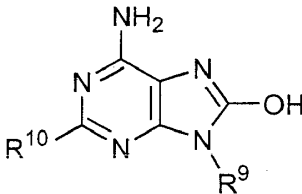
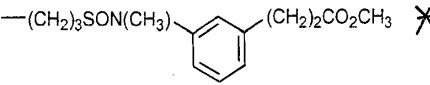
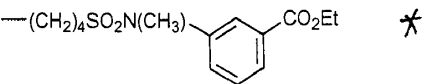
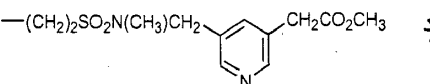
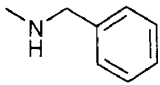
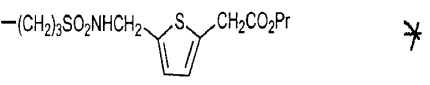
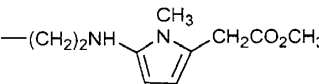
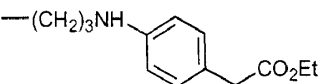
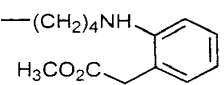
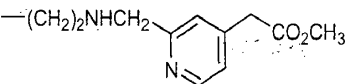
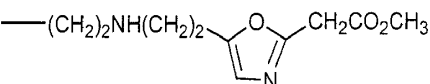
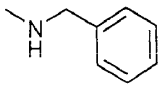
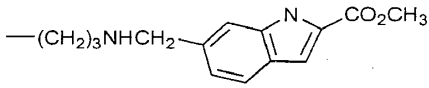
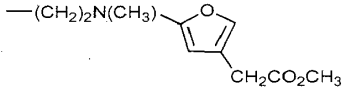
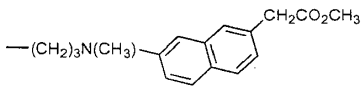
	
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

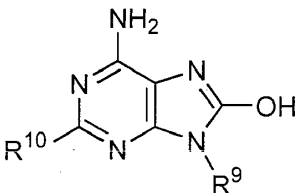
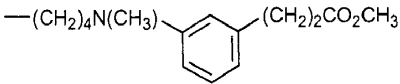
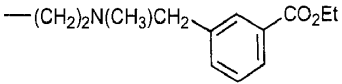
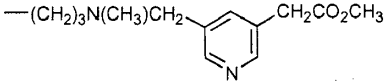
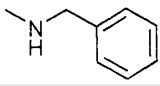
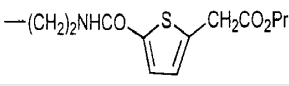
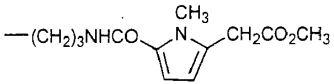
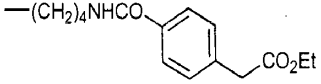
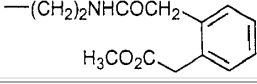
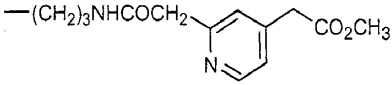
Tabla 25

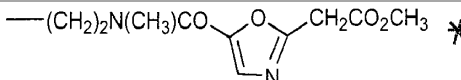
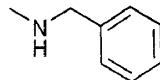
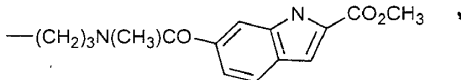
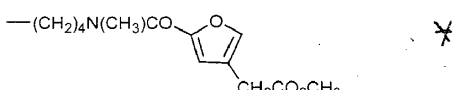
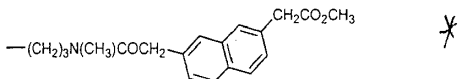
	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 *
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	 *
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	 *
	 *
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	

	
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

* Ejemplos de referencia

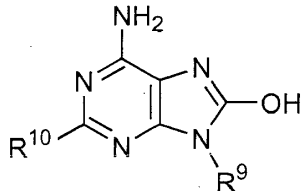
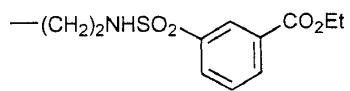
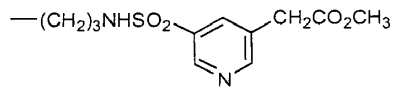
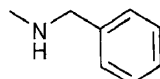
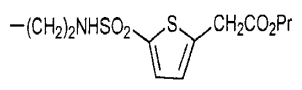
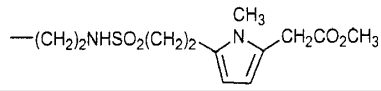
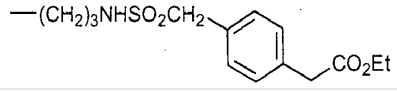
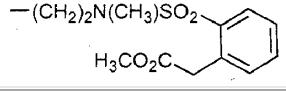
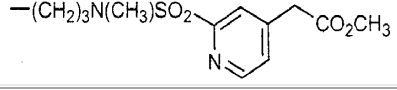
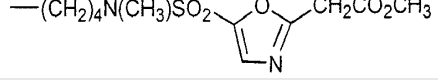
Tabla 26

	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	
	 ✖
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	 ✖
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 ✖
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 ✖
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	 ✖

-S(CH ₂) ₂ OH	 *
	 *
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	 *
-O(CH ₂) ₃ CH ₃	 *

* Ejemplos de referencia

Tabla 27

	
-R ¹⁰	-R ⁹
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
-S(CH ₂) ₂ OH	
	
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	
-O(CH ₂) ₃ CH ₃	
-O(CH ₂) ₃ CH ₃	
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
-S(CH ₂) ₂ OH	

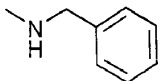
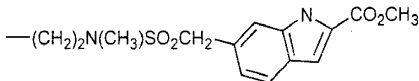
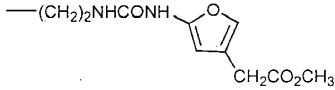
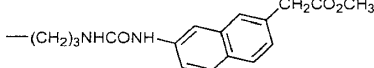
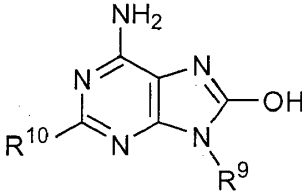
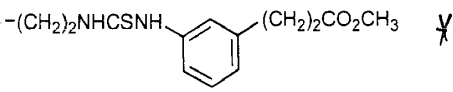
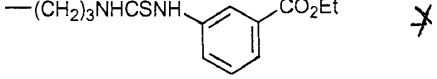
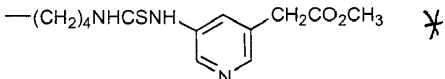
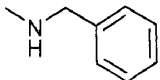
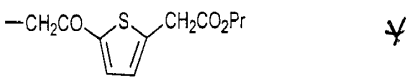
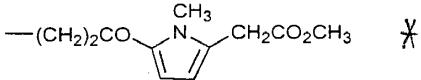
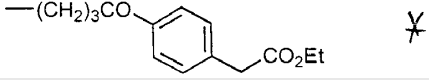
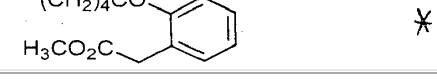
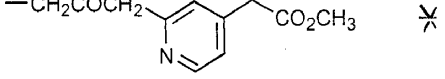
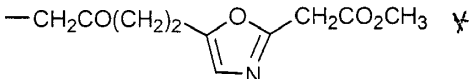
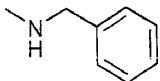
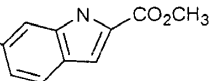
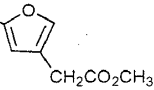
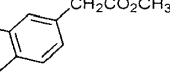
	
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

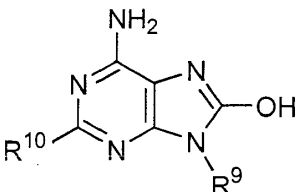


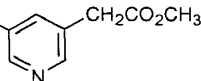
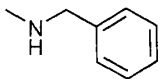
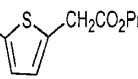
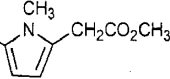
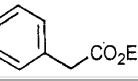
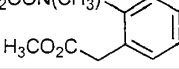
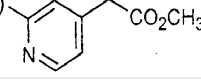
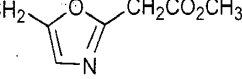
Tabla 28

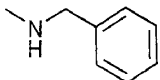
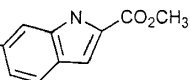
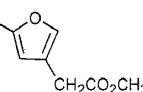
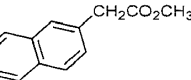
	
$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 ✗
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	 ✗
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	 ✗
	 ✗
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	 ✗
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 ✗
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 ✗
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	 ✗
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	 ✗

	$-(CH_2)_2COCH_2$  \neq
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2$  \neq
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  \neq

* Ejemplos de referencia

Tabla 29

	
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CONH$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$ \neq
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CONH$  CO_2Et \neq
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$ \neq
	$-(CH_2)_3CONH$  CH_2CO_2Pr \neq
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$ \neq
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$  CO_2Et \neq
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$  H_3CO_2C \neq
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$  CO_2CH_3 \neq
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$ \neq

	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$  *
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$  *
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CONH}$  *
* Ejemplos de referencia	

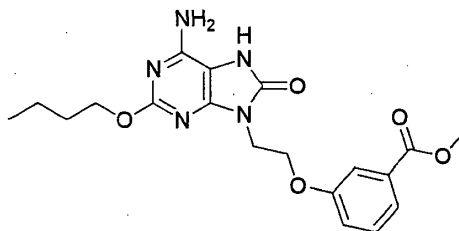
5 **[0178]** A continuación, la presente invención se explica adicionalmente en detalle remitiéndose a los Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Referencia, pero la presente invención no se limita a los mismos. En los siguientes ejemplos, las estructuras químicas se muestran por conveniencia en una forma de tipo 8-hidroxi y no se diferencia del tipo 8-oxo.

[0179] Cuando se estableció de otra manera, el disolvente orgánico se secó sobre sulfato de magnesio.

10 **[0180]** RPHPLC significa HPLC de fase inversa preparativa que utiliza columnas Waters Symmetry C8, Xterra o Gemini y que utiliza, como fase móvil, acetonitrilo y una solución acuosa de acetato de amonio o amonio o ácido trifluoroacético. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice.

Ejemplo 1

15 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina



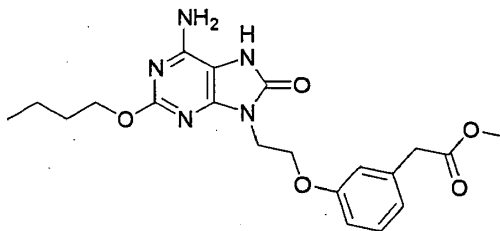
20 **[0182]** A 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina (400 mg, 1,04 mmoles) en cloroformo (10 mL) obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 se le añadió acetato de sodio (283 mg, 1,56 mmoles), y a esto se le añadió gota a gota enfriando con hielo bromo (78 μl , 1,56 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio saturado (1 ml) y tiosulfato de sodio saturado (2 ml) y se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%).

30 **[0183]** La capa orgánica se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar un compuesto bromado. Al compuesto bromado obtenido se le añadieron metanol (10 ml) y hidróxido de sodio 2,5 N (16m), y la mezcla se agitó a 85°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y el producto precipitado se recogió mediante filtración. A esto se añadieron metanol (15 ml) y ácido sulfúrico concentrado (300 μl) y el resultante se calentó a 85°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, y el resultante se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio saturado. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 215 mg (0,54 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 52%.

35 $\text{RMN}^1 \text{H}$ (DMSO- d_6) δ 9,89 (1H, s ancho), 7,53 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 1,6, 7,8 Hz), 6,43 (2H, s ancho), 4,36-4,34 (2H, m), 4,08-4,04 (4H, m), 3,82 (3H, s), 1,63-1,60 (2H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

40 Ejemplo 2

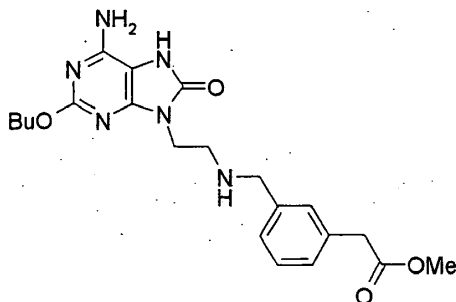
Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina



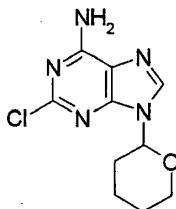
- 5 [0185] A partir de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina 160 mg (0,40 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en una cantidad de 49 mg (0,12 mmoles). Rendimiento: 29%.
 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,90 (1H, s), 7,20 (1H, td, J = 1,5, 7,4 Hz), 6,84-6,81 (3H, m), 6,43 (2H, s ancho), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,61 (2H, s), 3,59 (3H, s), 1,66-1,61 (2H, m), 1,39-1,35 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 2-1

[3-([2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino)metil]fenil] acetato de metilo

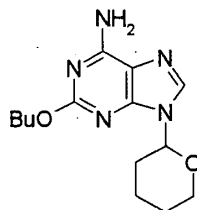


(i) 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 20 [0188] La 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (55 g) se disolvió en una solución de amoníaco-metanol 7 N, y se calentó en un matraz sellado a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, dejando estar y filtrando a continuación para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 40 g (80%).
 RMN H^1 δ (CDCl $_3$) 8,02 (1H, s), 5,94 (2H, s ancho), 5,71 (1H, dd), 4,15-4,22 (1H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 1,27-2,12 (6H, m).

(ii) 2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

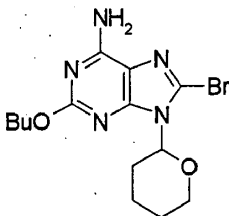


- 30 [0190] El compuesto (40 g) obtenido en la etapa (i) se disolvió en una solución de butóxido de sodio al 19%-butanol solución, y se calentó a reflujo durante 6 horas. La suspensión obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla disolvente de isohexano y éter dietílico para cristalizar. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 19 g (64%).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,87 (1H, s), 5,56-5,68 (3H, m), 4,31-4,35 (2H, t), 4,14-4,17 (1H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 1,49-2,08 (10H, m), 0,98 (3H, t).

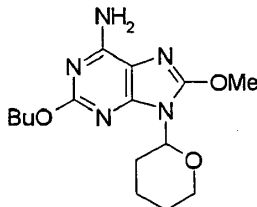
(iii) 8-bromo-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



[0192] El compuesto obtenido en la etapa (ii) anterior (30 g) se disolvió en diclorometano (200 ml), y agitando a temperatura ambiente, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (27 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 20%, y la capa acuosa separada se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó. La solución obtenida se filtró a través de gel sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla disolvente de isohexano y éter dietílico para cristalizar, que a continuación se recogió mediante filtración para proporcionar 26 g de un producto. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: isohexano) para proporcionar un producto 2,5 g. En cuanto a los productos combinados, se obtuvo el compuesto del título totalizando 28,5 g (75%) en forma de un sólido de color amarillo. p.f. 148-150°C.

RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,59-5,64 (3H, m), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (1H, d), 1,48-1,83 (8H, m), 0,98 (3H, t).

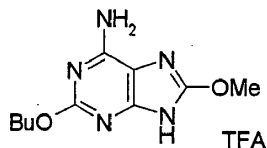
(iv) 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



[0194] En atmósfera de nitrógeno, a metanol (400 ml) se le añadió sodio (3,7 g). A la solución obtenida se le añadió el compuesto obtenido en la etapa (iii) (28,5 g) y la mezcla se calentó a 65°C durante 9 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a esto se le añadió agua (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada, seguido de concentración. El residuo se cristalizó en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 14,2 g (98%).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,51(1H dd), 5,28 (2H, s ancho), 4,29 (2H, t), 4,11-4,14 (4H, m), 3,70 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 2,05 (1H, d), 1,47-1,81 (8H, m), 0,97 (3H, t).

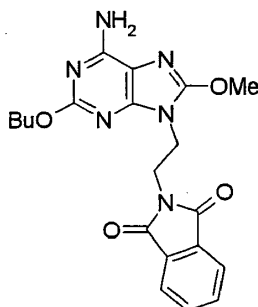
(v) 2-Butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina trifluoroacetato de



[0196] El compuesto (24 g) obtenido en la etapa (iv) se disolvió en metanol (300 ml) y a esto se le añadió ácido trifluoroacético (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró a presión reducida. A esto se añadió una mezcla de metanol y acetato de etilo para precipitar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 21 g (80%).

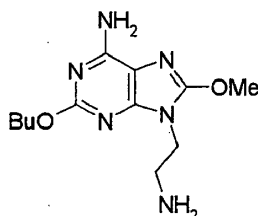
RMN ^1H δ (CD_3OD) 4,48 (2H, t), 4,15 (3H, s), 1,80 (2H, quintete), 1,50 (2H, sextete), 0,99 (3H, t).

(vi) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



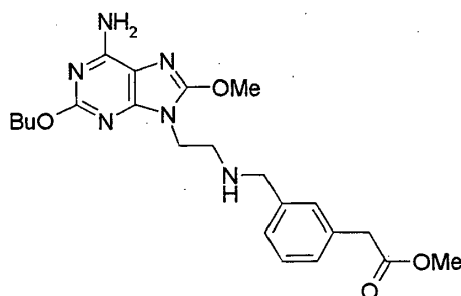
5 [0198] En dimetilformamida, una mezcla del compuesto obtenido en la etapa (v) (3 g) y carbonato de potasio (3,54 g) se agitó a 60°C durante 1 hora. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,60 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esto se añadieron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (metanol:diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 2,6 g (74%); EM APCI+ve 412 (M+H).

(vii) 9-(2-Aminoetil)-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina



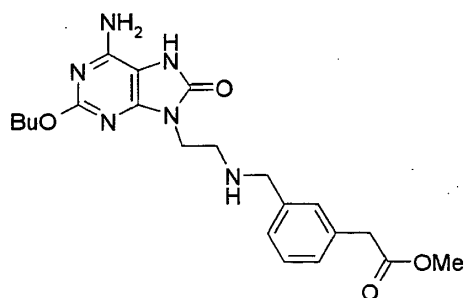
15 [0200] El compuesto obtenido en la etapa (vi) (1 g) se disolvió en etanol (10 ml), y a esto se le añadió monohidrato de hidrazina (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con diclorometano, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 700 mg (99%); EM APCI+ve 282 (M+H).
 20 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 6,76 (2H, s ancho), 4,10-4,18 (2H, m), 4,04 (3H, s), 3,81 (2H, t), 2,82 (2H, t), 1,62-1,69 (2H, m), 1,34-1,46 (2H, m), 0,92 (3H, t).

(viii) [3-([2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]amino)metil]fenil] acetato de metilo



25 [0202] El compuesto obtenido en la etapa (vii) (200 mg) y (3-formilfenil)acetato de metilo (133 mg) se disolvieron en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió borohidruro de sodio (32 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadieron diclorometano (100 ml) y agua (100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó. A la solución obtenida se le añadió resina de aldehído soportada en polímero (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título 200 mg. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM APCI+ve 444 (M+H).

(ix) [3-([2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil] amino)metil] fenil] acetato de metilo

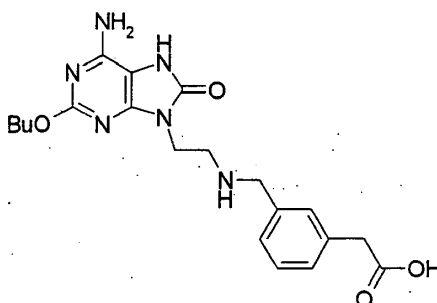


[0204] Al compuesto obtenido en la solución (200 mg) de la etapa (viii) en metanol (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico-dioxano 4N (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua (3 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml) y se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol: diclorometano). La cristalización en diclorometano/acetonitrilo proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 50 mg (15%); EM APCI+ve 429 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 10,34 (1H, s ancho), 9,04 (2H, s ancho), 7,31-7,41 (4H, m), 4,21 (2H, m), 4,14 (2H, t), 4,05 (2H, t ancho), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,30 (2H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,31-1,44 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-2

Ácido [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino)metil]fenil]acético

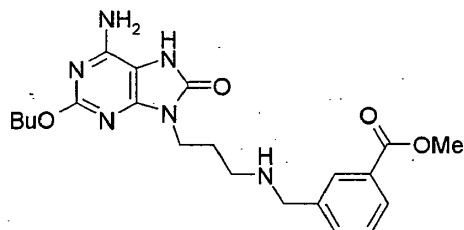


[0206] Al compuesto obtenido en la solución (30 mg) del Ejemplo 1 en metanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, seguido de concentración a presión reducida. A esto se le añadió agua y el resultante se neutralizó con ácido acético. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 9 mg (31%); EM APCI+ve 415 (M+H).

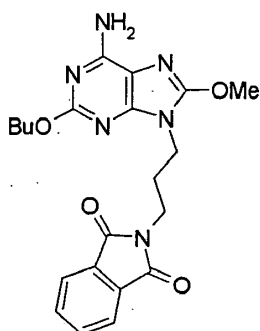
RMN ^1H δ (DMSO d_6) 6,89-7,02 (4H, m), 6,69 (2H, s ancho), 4,12 (2H, t), 3,73 (2H, t, J), 3,57 (2H, s), 3,16 (2H, s), 2,79 (2H, t), 1,57-1,65 (2H, m), 1,34-1,41 (2H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-3

3-([3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino)metil]benzoato de metilo



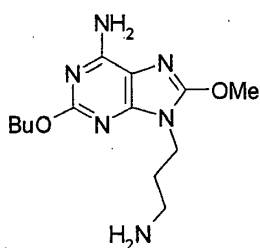
(i) 3-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 1 y 2-(3-bromopropil)-1*H*-isindol-1,3(2*H*)-diona, se obtuvo el compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 2-1 (vi). Rendimiento: 2 g (55%).

5 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,83 (4H, m), 6,73 (2H, s ancho), 4,06 (2H, t), 4,01 (3H, s), 3,89 (2H, t), 3,58 (2H, t), 2,07-2,14 (2H, m), 1,55-1,62 (2H, m), 1,31-1,40 (2H, m), 0,90 (3H, t).

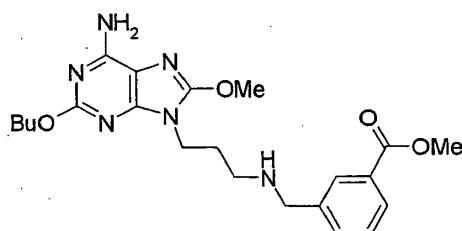
(ii) 9-(3-Aminopropil)-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-6-amina



10 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de la misma manera que en la etapa (vii) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 400 mg (50%).

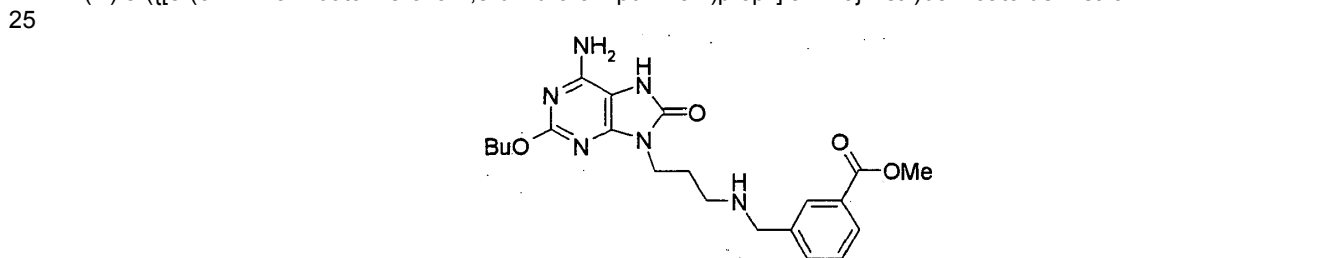
15 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 6,77 (2H, s ancho), 4,16 (2H, t), 4,05 (3H, s), 3,89 (2H, t), 2,46-2,52 (2H, m), 1,61-1,76 (4H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 0,92 (3H, t).

(iii) 3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoato de metilo



20 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) de una manera similar a la etapa (viii) del Ejemplo 2-1. Este producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 250 mg (60%); EM APCI+ve 444 (M+H).

(iv) 3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil] amino}metil)benzoato de metilo



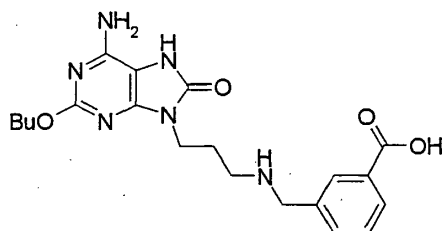
El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (iii) de una manera similar a la etapa (ix) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 176 mg (43%); p.f. 214-218°C, EM APCI+ve 429 (M+H).

30 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,90 (1H, s ancho), 7,92 (1H, s), 7,80-7,82 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 6,41 (2H, s ancho), 4,10 (2H, t), 3,74 (3H, s), 3,70-3,72 (4H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m),

1,30-1,40 (2H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 2-4

5 Ácido 3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino)metil)benzoico

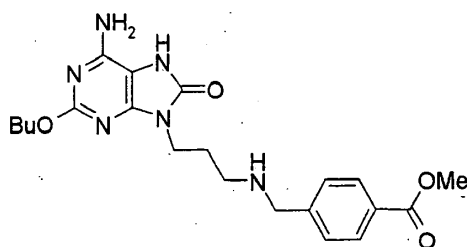


10 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-3 de una manera similar a la Ejemplo 2-2, Rendimiento: 64 mg (33%); EM APCI+ve 415 (M+H).
RMN ^1H δ (CD_3OD) 7,89 (1H, s), 7,83-7,86 (1H, m), 7,27-7,39 (2H, m), 4,25 (2H, t), 3,91 (2H, t), 3,78 (2H, s), 2,62 (2H, t), 1,96-2,03 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 0,98 (3H, t).

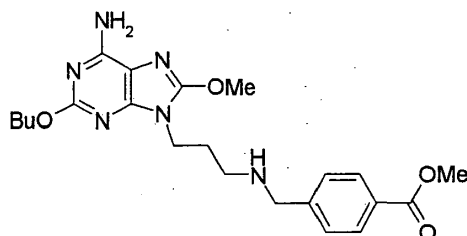
Ejemplo 2-5

15

4-([3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino)metil)benzoato de metilo

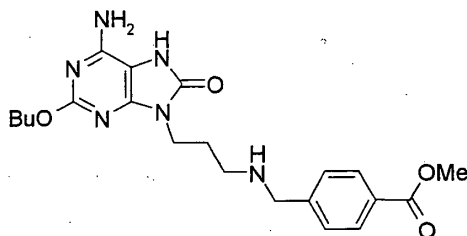


20 (i) 4-([3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil]amino)metil)benzoato de metilo



25 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 2-3 y 4-formilbenzoato de metilo de una manera similar a la etapa (i) del Ejemplo 2-3. Rendimiento: 90 mg; EM APCI+ve 444 (M+H).

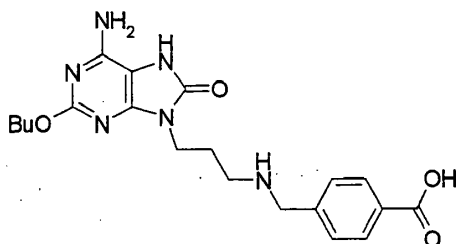
(ii) 4-([3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino)metil)benzoato de metilo



30 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de una manera similar a la etapa (ix) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 6 mg (11%); EM APCI+ve 429 (M+H).
RMN ^1H δ ($\text{DMSO-}d_6$) 7,87-7,89 (2H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 6,43 (2H, s ancho), 4,10 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,71-3,74 (4H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 2-6

Ácido 4-(((3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil)amino)metil)benzoico



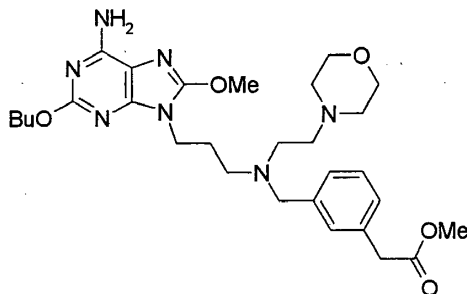
5

El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-5 de una manera similar al Ejemplo 2-2, Rendimiento: 2,6 mg (50%); EM APCI+ve 415 (M+H).

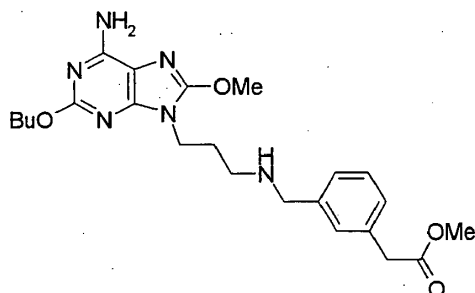
10 RMN ^1H δ (CD₃OD) 7,90-7,93 (2H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 4,24-4,26 (2H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 3,75 (2H, s), 2,58-2,62 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 0,99 (3H, t).

Ejemplo 2-7

15 (3-(((3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil)(2-morfolin-4-iletil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) [3-(((3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil)amino)metil)fenil]acetato de metilo

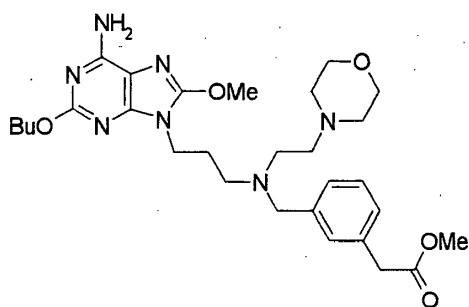


20

El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 2-3 y (3-formilfenil)acetato de metilo de una manera similar a la etapa (viii) Ejemplo 2-1. Rendimiento: 270 mg (61%); EM APCI+ve 458 (M+H).

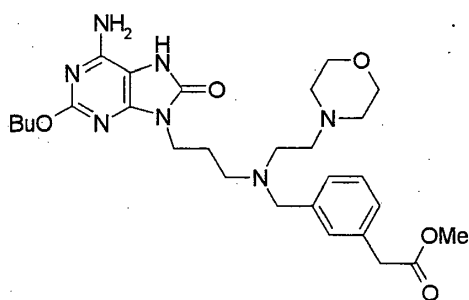
25

(ii) (3-(((3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil)(2-morfolin-4-iletil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



5 El compuesto obtenido en la etapa (i) (80 mg) se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió carbonato de potasio (58 mg). El producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a esto se le añadió hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (39 mg), seguido de agitación a 60°C durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. EM APCI+ve 571 (M+H).

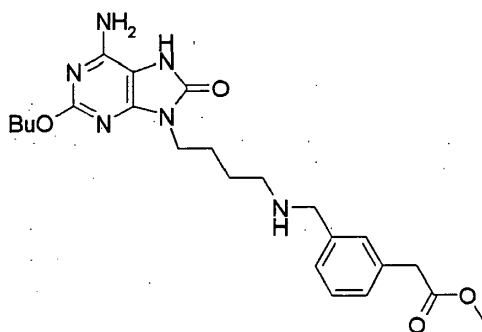
10 (iii) (3-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](2-morfolin-4-iletíl)amino]metil]fenil)acetato de metilo



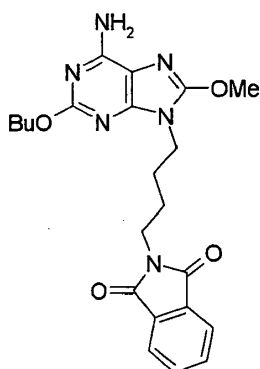
15 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) de una manera similar a la de la etapa (ix) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 4 mg (11%); EM APCI+ve 557 (M+H).
RMN ^1H δ (CD₃OD) 7,12-7,25 (4H, m), 4,26 (2H, t), 3,88 (2H, t), 3,61-3,67 (13H, m), 2,42-2,63 (10H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 1,67-1,78 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 0,98 (3H, t).

20 Ejemplo 2-8

[3-([4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]-amino)metil]fenil]acetato de metilo

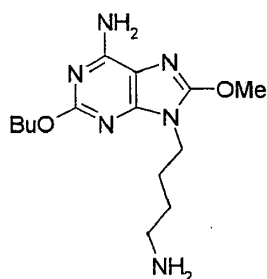


25 (i) 4-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



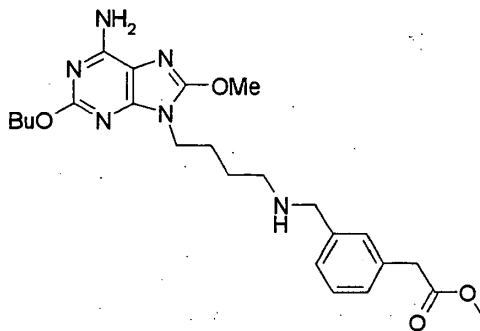
5 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 y 2-(4-bromobutil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona de una manera similar a la etapa (vi) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 1,1 g (88%); EM APCI+ve 440 (M+H).

(ii) 9-(4-Aminobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-6-amina



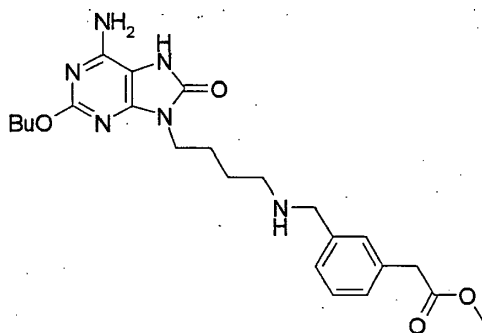
10 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de una manera similar a la etapa (vii) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 720 mg (94%); EM APCI+ve 310 (M⁺H).

15 (iii) [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)butil]amino}metil)fenil]acetato de metilo



20 El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) y metil (3-formilfenil) acetato de metilo, de una manera similar a la etapa (viii) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 200 mg (42%); EM APCI+ve 472 (M+H).

(iv) [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il) butil] amino}metil) fenil] acetato de metilo

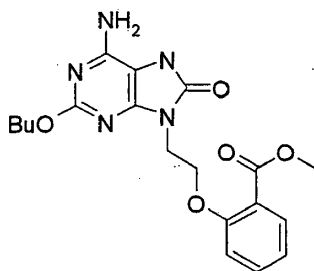


El compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (iii) de una manera similar a la etapa (ix) del Ejemplo 2-1. Rendimiento: 87 mg (45%); EM APCI+ve 457 (M+H).

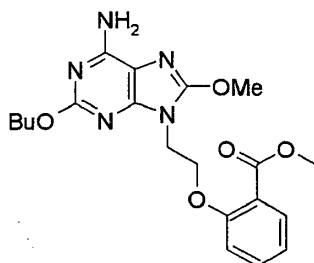
5 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,08-7,26 (4H, m), 6,40 (2H, s ancho), 4,13 (2H, t), 3,59-3,68 (9H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 1,58-1,70 (4H, m), 1,31-1,44 (4H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-9

10 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de etilo

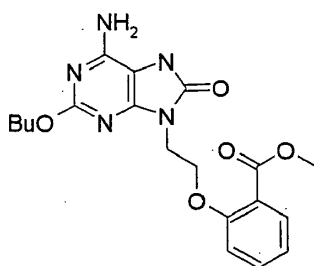


15 (i) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de metilo



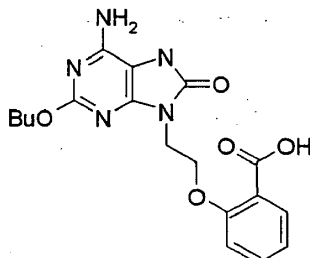
20 El compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 se disolvió en dimetilformamida (50 ml), y a esto se añadieron carbonato de potasio (3,52 g) y 2-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo (2,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,768 g (22%).

25 (ii) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de metilo



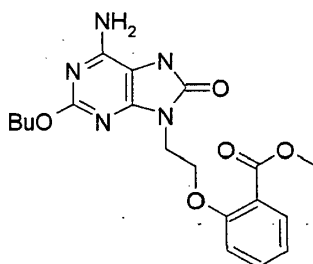
El compuesto obtenido en la etapa (i) (0,76 g) se disolvió en metanol (10 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,562 g (16%). RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,56 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,40 (2H, s), 4,36 (2H, t), 4,10 (2H, t), 4,06 (2H, t), 3,62 (3H, s), 1,61 (2H, tt), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t).

(iii) Ácido 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoico



El compuesto obtenido en la etapa (ii) (0,77 g) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml) y a esto se añadieron metanol (2,3 ml) e hidróxido de litio 1 M (2,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con ácido clorhídrico 2 M y el precipitado de color blanco resultante se recogió mediante filtración, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, 0,65 g. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

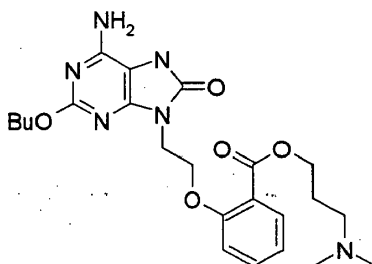
(iv) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de etilo



El compuesto obtenido en la etapa (iii) (50 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y etanol (0,008 ml), a esto se añadieron 4-pirrolidin-1-ilpiridina (2 mg) y metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg). El producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y a la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 5,6 mg (10%). RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,54 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,01 (1H, t), 6,39 (2H, s), 4,36 (2H, t), 4,11 (2H, t), 4,05 (2H, c), 1,61 (2H, tt), 1,37 (m), 1,18 (3H, t), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 2-10

2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de 3-(dimetilamino)propilo



El compuesto obtenido en la etapa (iii) del Ejemplo 2-9 (50 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml), y esto se añadieron 3-(dimetilamino)propano-1-ol (0,016 ml), 4-pirrolidin-1-ilpiridina (2 mg) y metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas y se aplicó a un cartucho de resina SCX. La resina se lavó con acetonitrilo y las fracciones se recogieron mediante

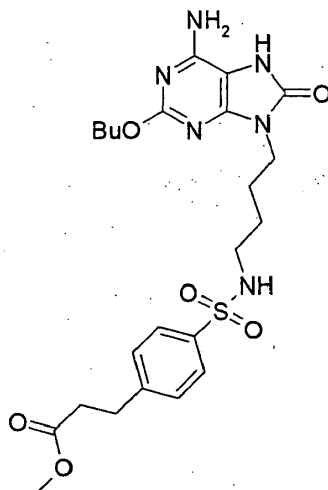
aplicación de una solución de amoníaco acuoso al 10%-acetonitrilo, y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 8,9 mg (14%).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,57 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,01 (1H, t), 6,40 (2H, s), 4,36 (2H, t), 4,09 (2H, t), 4,06 (2H, m), 4,04 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,11 (6H, s), 1,69 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,38 (1H, m), 0,90 (3H, t).

5

Ejemplo 2-11

3-[4-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}sulfonyl)fenil]propanoato de metilo



10

El compuesto obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 2-8 (308 mg), 3-[4-(clorosulfonyl)fenil]propanoato de metilo (263 mg) y trietilamina (0,284 ml) se mezclaron agitando a 60°C durante 1 hora, y después se enfriaron. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante RPHPLC. La sustancia de color blanco resultante se disolvió en metanol, y a esto se le añadió ácido clorhídrico-dioxano 4M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 124 mg (24%); p.f. 150-152 °C, EM APCI+ve 521 (M+H).

15

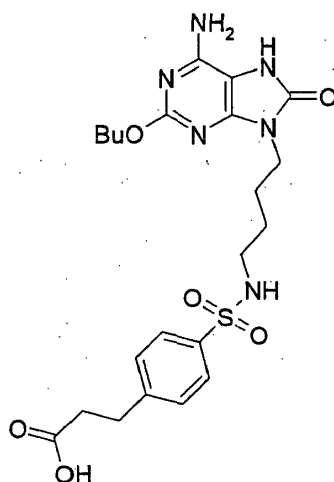
RMN ^1H δ (DMSO d_6) 10,30-10,24 (1H, m), 7,66 (2H, d), 7,51 (1H, t), 7,42 (2H, d), 4,21 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,58 (3H, s), 2,96-2,86 (2H, m), 2,80-2,60 (4H, m), 1,72-1,53 (4H, m), 1,48-1,23 (4H, m), 0,99-0,78 (5H, m).

20

Ejemplo 2-12

Ácido 3-[4-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}sulfonyl)fenil]propiónico

25



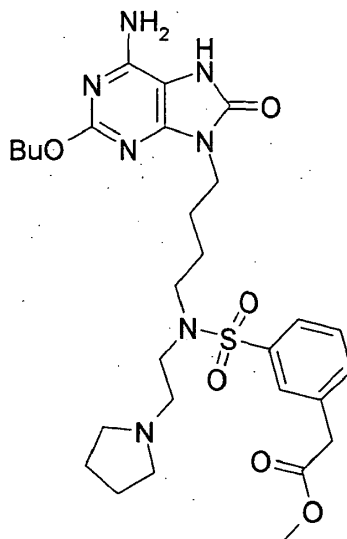
El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-11 (100 mg) e hidróxido de litio (17 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RPHPLC y las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de

30

un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg (41%); p.f. 210-211°C, EM APCI+ ve 507 (M+H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,66 (2H, d), 7,36 (2H, d), 6,31 (2H, s), 4,18 (2H, t), 3,69 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,78 (2H, t), 2,57-2,51 (5H, m), 1,75-1,62 (4H, m), 1,51-1,33 (4H, m), 0,95 (3H, t).

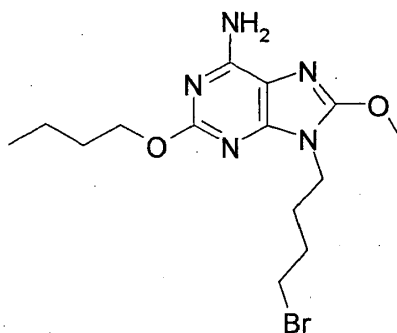
5 Ejemplo 2-13

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil]fenil)acetato de metilo



10

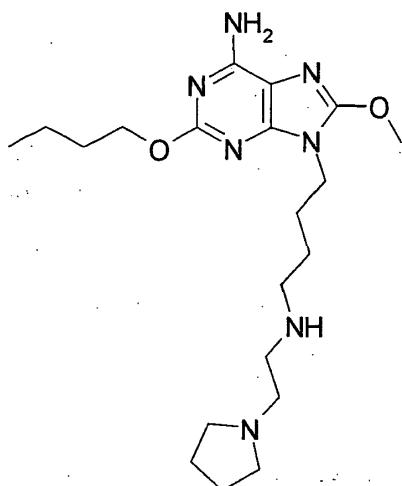
(i) 9-(4-Bromobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina



15 El compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 (0,5 g) se añadió a carbonato de potasio (0,92 g) y 1,4-dibromobutano (0,85 ml) en dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 370 mg (70%).

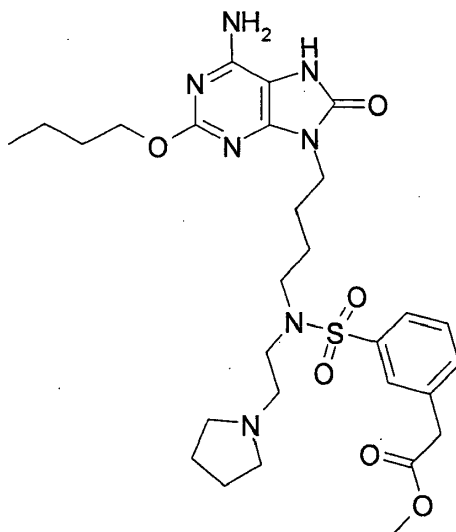
20 RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,12 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,12 (3H, s), 3,97 (2H, t), 3,44 (2H, t), 2,01-1,69 (6H, m), 1,59-1,40 (2H, m), 0,96 (3H, t).

(ii) 2-Butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]butil}-9H-purin-6-amina



El compuesto obtenido en la etapa (i) (370 mg) y (2-pirrolidin-1-iletil)amina (342 mg) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 200 mg (50%); EM APCI+ve 406 (M+H).
 RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,05 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,10 (3H, s), 3,94 (2H, t), 2,73-2,53 (6H, m), 2,50-2,44 (5H, m), 1,84-1,72 (6H, m), 1,56-1,43 (6H, m), 0,96 (3H, t).

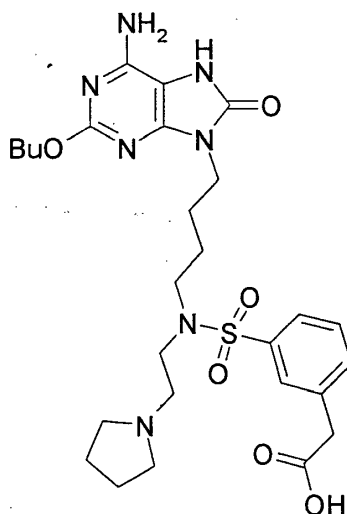
- 10 (iii) (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil]fenil)acetato de metilo



- 15 El compuesto obtenido en la etapa (ii) (232 mg), [3-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo (43 mg) y trietilamina (0,08 ml) se agitaron en acetonitrilo (10 ml) a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco 190 mg. El sólido obtenido se disolvió en metanol (5 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico-dioxano 4 M (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC, y las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 100 mg (29%); EM APCI+ve 602 (M+H).
 20 RMN ^1H δ ($\text{DMSO } d_6$) 9,84 (1H, s), 7,73-7,71 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,54-7,50 (2H, m), 6,39 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,83 (2H, s), 3,66 (2H, t), 3,62 (3H, s), 3,13-3,05 (4H, m), 2,44-2,26 (4H, m), 1,68-1,57 (9H, m), 1,49-1,32 (5H, m),
 25 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-14

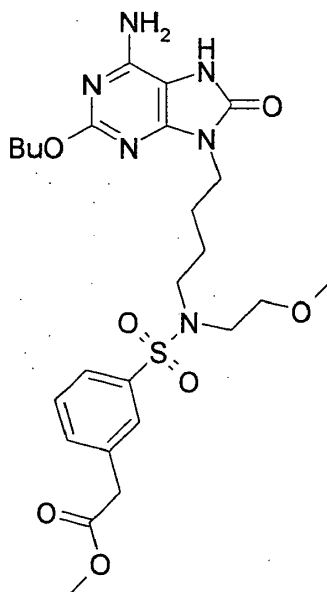
Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil]fenil)acético



- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-13 (70 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) y de la misma manera que en el Ejemplo 2-12, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg (51%); p.f. 192-193°C, EM APCI-ve 588 (M-H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,69 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,55-7,43 (2H, m), 6,51 (2H, s), 4,13 (4H, t), 3,08 (4H, t), 2,43 (4H, t), 2,36-2,30 (4H, m), 1,69-1,55 (8H, m), 1,48-1,30 (6H, m), 0,91 (3H, t).

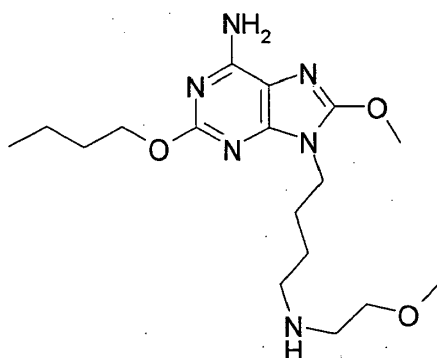
10 Ejemplo 2-15

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-metoxietil)amino]sulfonyl]fenil)acetato de metilo



15

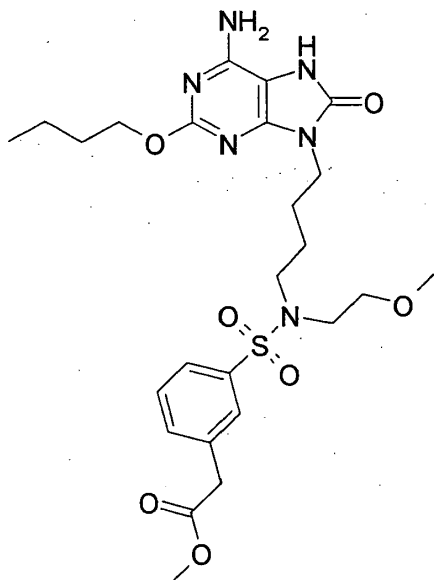
(i) 2-Butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-metoxietil)amino]butil}-9H-purin-6-amina



El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (500 mg) y (2-metoxietil)amina (303 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 270 mg (55%); p.f. 99-100°C, EM APCI+ve 367 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 6,77 (2H, s), 4,16 (2H, t), 4,06 (3H, s), 3,83 (2H, t), 3,34-3,31 (3H, m), 3,21 (3H, s), 2,58 (2H, t), 1,75-1,58 (4H, m), 1,48-1,26 (6H, m), 0,92 (3H, t).

(ii) 2-Butoxi-8-oxo-9-[[3-(metoxicarbonilmetil)fenil]sulfonyl(2-metoxietil)amino]butil]-9H-purin-6-amina

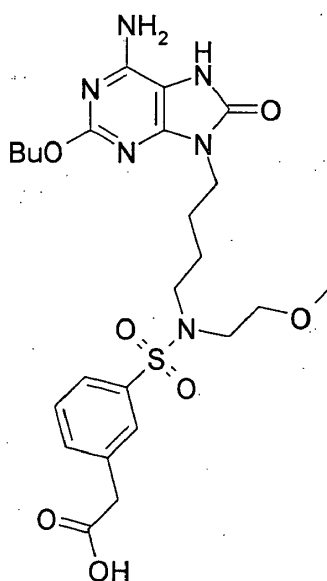


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (230 mg), [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (157 mg) y trietilamina (0,09 ml), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en la etapa (iii) Ejemplo 2-13. Rendimiento: 170 mg (48%); p.f. 182-183°C, EM APCI+ve 565 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,86 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 6,41 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,83 (2H, s), 3,69-3,60 (5H, m), 3,38-3,30 (2H, m), 3,20 (2H, t), 3,17-3,06 (5H, m), 1,69-1,56 (4H, m), 1,52-1,32 (4H, m), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2-16

Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-metoxietil)amino]sulfonyl]fenil)acético

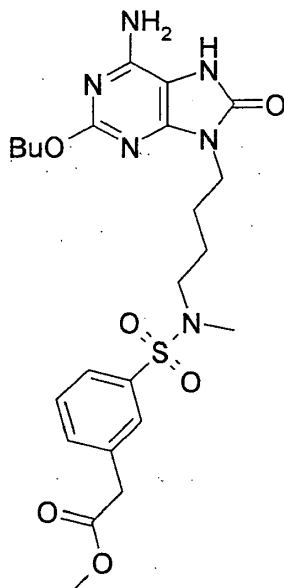


De la misma manera que en el Ejemplo 2-12, utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-15 (100 mg) y una mezcla disolvente de hidróxido de litio (20 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en éter dietílico/isohexano. Rendimiento: 60 mg (61%); p.f. 171-172°C, EM APC-ve 549 (M-H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,67 (1H, s), 7,61-7,40 (4H, m), 6,57 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,69-3,60 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,37-3,30 (2H, m), 3,21-3,12 (5H, m), 3,08-2,99 (2H, m), 1,68-1,56 (2H, m), 1,48-0,99 (4H, m), 0,96-0,77 (6H, m).

10 Ejemplo 2-17

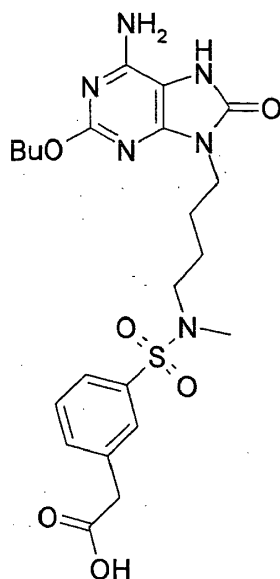
(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](metil amino) sulfonil]fenil] acetato de metilo



15 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (417 mg) y una solución acuosa de metilamina al 40% (2 ml) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 80°C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se enfrió, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y utilizando trietilamina (0,16 ml) y [3-(clorosulfonil)fenil]acetato de metilo (278 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en la etapa (iii) Ejemplo 2-13. Rendimiento: 120 mg (21%); EM APCI+ve 521 (M+H).
 20 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,69 (1H, s), 7,65-7,61 (2H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 6,40 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,84 (2H, s), 3,67 (2H, t), 3,63 (3H, s), 2,96 (2H, t), 2,62 (3H, s), 1,69-1,58 (4H, m), 1,49-1,33 (4H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-18

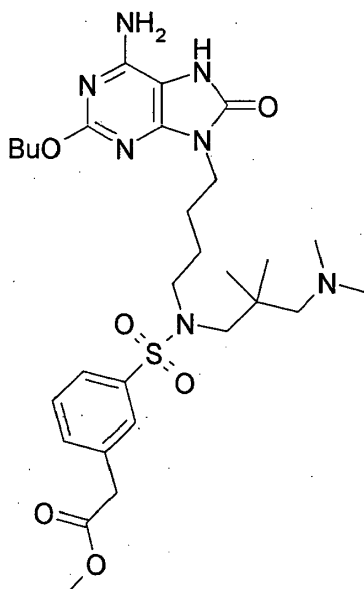
Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](metil)amino]sulfonyl]fenil)acético



- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-17 (100 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml), llevando a cabo después la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 2-12, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco a partir de éter dietílico/isohehexano. Rendimiento: 43 mg (64%); p.f. 171-172°C, EM APC +ve 507 (M+H).
 10 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,63 (1H, s), 7,56-7,43 (3H, m), 6,61 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,54 (2H, s), 2,88 (2H, t), 2,59 (3H, s), 1,70-1,57 (4H, m), 1,48-1,30 (4H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-19

- 15 [3-([4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino)sulfonyl]fenil]acetato de metilo



- 20 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (417 mg), trietilamina (0,312 ml) y *N,N*,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (146 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 190 mg de un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y utilizando trietilamina (0,13 ml) y [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (112 mg), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-13. Rendimiento:

83 mg (12%); EM APCI+ve 620 (M+H).

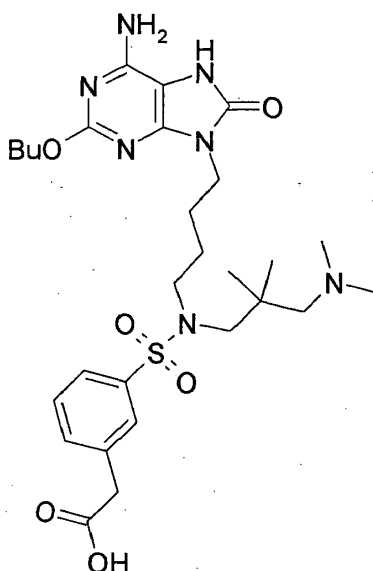
RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,82 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,65-7,61 (1H, m), 7,52-7,45 (2H, m), 6,40 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,82 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,57 (2H, t), 3,07-3,01 (2H, m), 2,95 (2H, s), 2,17 (6H, s), 2,04 (2H, s), 1,68-1,57 (2H, m), 1,55-1,31 (6H, m), 0,91 (3H, t), 0,84 (6H, s).

5

Ejemplo 2-20

Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}sulfonyl)fenil]acético

10



El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-19 (0,165 g) e hidróxido de litio (45 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml). Se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 mg (51%); p.f. 175-176°C, EM APC-ve 604 (M-H).

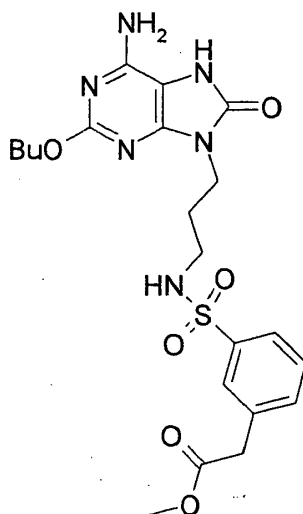
15

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,74-7,71 (1H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 6,63 (2H, s), 4,19 (3H, t), 3,67 (2H, s), 3,10-3,03 (2H, m), 2,99 (2H, s), 2,22 (6H, s), 2,10 (2H, s), 1,74-1,63 (2H, m), 1,62-1,38 (8H, m), 0,97 (3H, t), 0,90 (6H, s).

20

Ejemplo 2-21

[3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}sulfonyl)fenil] acetato de metilo



25

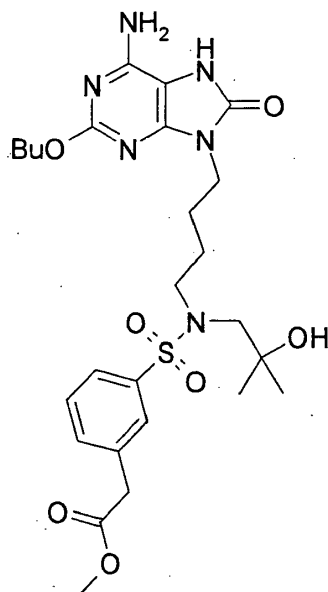
El compuesto obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 2-3 (240 mg), trietilamina (0,12 ml) y [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (204 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml), y se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del

Ejemplo 2-13 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg (9%); p.f. 218-219°C, EM APCI+ve 493 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,71-7,61 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,43-7,20 (3H, m), 6,73 (1H, s), 4,16-4,09 (1H, m), 3,84 (1H, s), 3,67 (3H, s), 2,81-2,71 (1H, m), 2,51 (2H, s), 1,83-1,69 (2H, m), 1,68-1,56 (2H, m), 1,45-1,30 (2H, m), 1,14-1,05 (2H, m), 0,95-0,84 (3H, m).

Ejemplo 2-22

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi-2-metilpropil)amino]sulfonyl]fenil)acetato de metilo

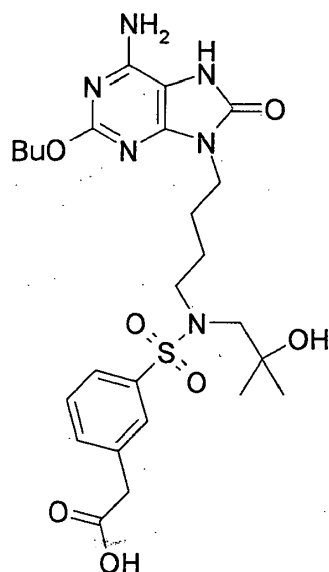


El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (371 mg) y 1-amino-2-metilpropano-2-ol (400 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-19 utilizando trietilamina (0,055 ml) y [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (93 mg) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 140 mg (24%); p.f. 192-193°C, EM APCI+ve 579 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,81 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,65-7,61 (1H, m), 7,50-7,42 (2H, m), 6,40 (2H, s), 4,46 (1H, s), 4,13 (2H, t), 3,81 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,58-3,52 (2H, m), 3,25-3,17 (2H, m), 1,71-1,54 (2H, m), 1,52-1,32 (7H, m), 1,10 (6H, s), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2-23

Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi-2-metilpropil)amino]sulfonyl]fenil)acético

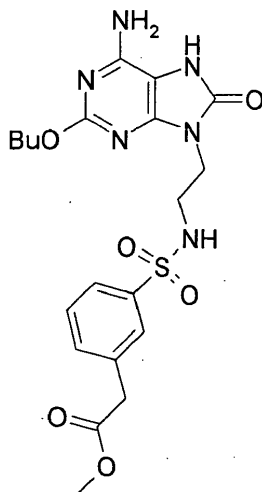


De la misma manera que en el Ejemplo 2-12, el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-22 (70 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 23 mg (34%); EM APCI+ve 565 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 10,08 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 4,18 (2H, t), 3,69 (2H, s), 3,61-3,53 (2H, m), 3,24-3,16 (2H, m), 3,03 (2H, s), 1,70-1,59 (2H, m), 1,54-1,34 (8H, m), 1,09 (6H, s), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2-24

[3-([2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino)sulfonyl]fenil]acetato de metilo

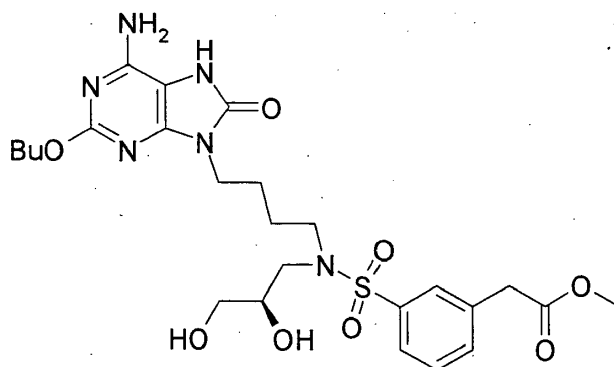


El compuesto obtenido en la etapa (vii) del Ejemplo 2-1 (245 mg), trietilamina (0,13 ml) y [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metilo (217 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-13 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg (9%); EM APCI+ve 479 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,83 (1H, t), 7,69-7,59 (2H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 6,48 (2H, s), 4,15 (2H, t), 3,80 (5H, s), 3,61 (3H, s), 3,14-3,03 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,46-1,31 (2H, m), 0,92 (2H, t).

Ejemplo 2-25

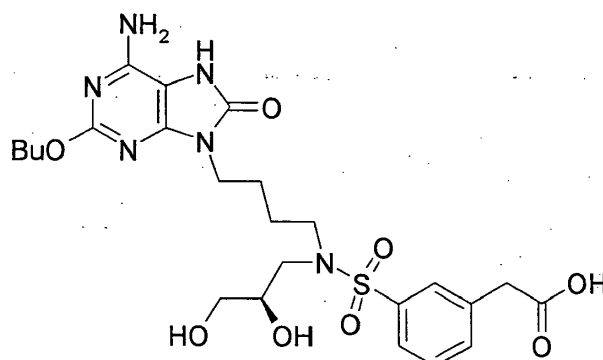
[3-([4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][2,3-dihidroxi]propil]amino)sulfonyl]fenil]acetato de metilo



5 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (400 mg), (2R)-3-aminopropano-1,2-diol (200 mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se obtuvieron 230 mg de residuo gomoso de la misma manera que en la etapa (ii) del Ejemplo 2-13. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-13 utilizando trietilamina (0,090 ml) y [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato de metil (150 mg) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 170 mg (27%); EM APCI+ve 581 (M+H).
 10 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 9,83 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,66-7,64 (2H, m), 7,54-7,45 (2H, m), 6,40 (2H, s), 4,75 (1H, d), 4,57 (1H, t), 4,14 (2H, t), 3,82 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,30-3,05 (6H, m), 2,94-2,86 (1H, m), 1,67-1,32 (6H, m), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2-26

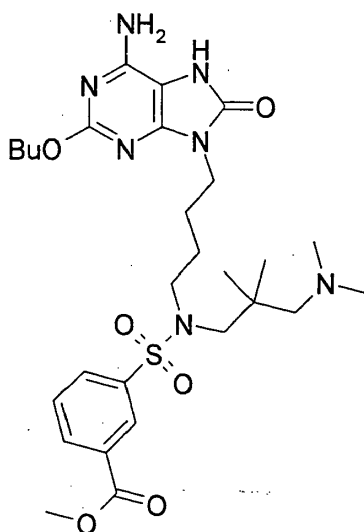
15 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}(2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino)sulfonyl)fenil]ácido



20 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-25 (100 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml), y se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 58 mg (60%); EM APCI +ve 567 (M+H).
 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,66 (1H, s), 7,56-7,52 (1H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 6,55 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,50 (2H, s), 3,39-3,02 (8H, m), 1,67-1,24 (8H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-27

25 3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]}[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo

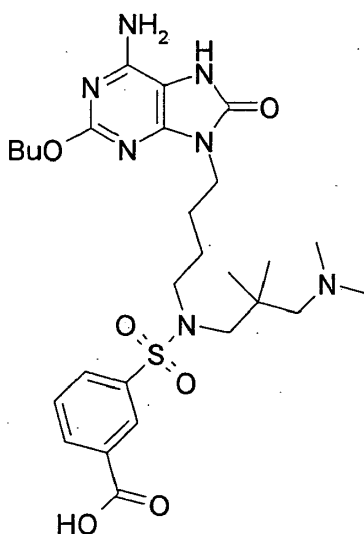


5 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (500 mg) y *N,N,2,2*-tetrametilpropano-1,3-diamina (1,5 ml) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en la etapa (ii) del Ejemplo 2-13 para proporcionar 383 mg de residuo gomoso en forma de trifluoroacetato. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y a esto se añadieron trietilamina (0,3 ml) y ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (158 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 170 mg de un residuo sólido. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4M-dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y a continuación se añadió a esto cloruro de trimetilsililo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8 mg (5%); EM APCI+ve 606 (M+H).

10 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 9,85 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,17-8,13 (1H, m), 8,05-8,01 (1H, m), 7,69 (1H, t), 6,41 (2H, s), 4,11 (2H, t), 3,90 (3H, s), 3,58 (2H, t), 3,12-3,06 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,04 (2H, s), 1,67-1,55 (2H, m), 1,52-1,28 (8H, m), 0,91 (3H, t), 0,85 (6H, s).

20 Ejemplo 2-28

Ácido 3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino)sulfonyl)benzoico

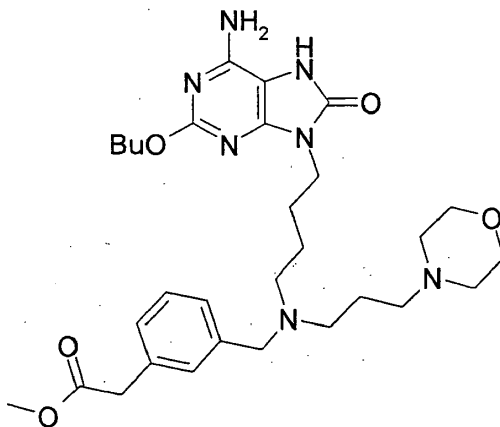


25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 2-27, Rendimiento: 38 mg (23%); EM ESI+ve 592 (M+H).
RMN H^1 δ (DMSO d_6) 9,86 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,70-7,60 (2H, m), 7,40-7,26 (2H, m), 6,41 (2H, s), 4,14-4,10 (2H,

m), 4,12 (2H, t), 3,55-3,37 (4H, m), 3,05-2,96 (2H, m), 2,88-2,80 (6H, m), 1,68-1,58 (2H, m), 1,44-1,27 (6H, m), 1,10 (6H, s), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 2-29

5 (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



10 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (830 mg) y (3-morfolin-4-ilpropil)amina (3 ml) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se agitaron a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 600 mg de un residuo gomoso incoloro. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y a esto se

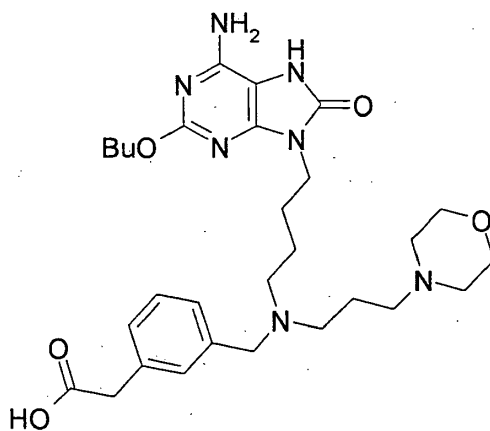
15 añadieron carbonato de potasio (380 mg) y [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (336 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Adicionalmente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo gomoso resultante se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida, y el residuo gomoso obtenido se disolvió en metanol (5 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico 4 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se

20 concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 460 mg (57%); EM APCI+ve 584 (M+H).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,25-7,15 (3H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 5,67 (2H, s), 4,26 (2H, t), 3,83 (2H, t), 3,69 (3H, s), 3,67 (2H, t), 3,61 (2H, s), 3,49 (2H, s), 2,46-2,23 (10H, m), 1,83-1,39 (12H, m), 0,96 (3H, t).

Ejemplo 2-30

Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-il)butil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acético



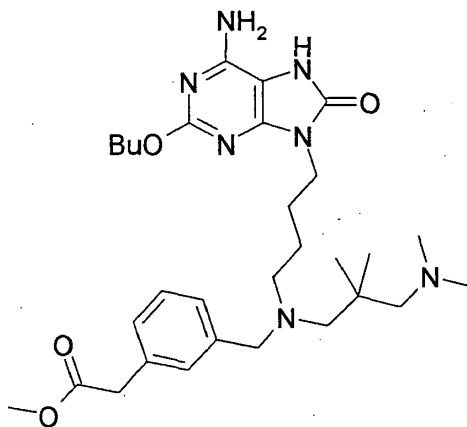
30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-29 (200 mg) e hidróxido de litio (100 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) y se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 130 mg (66%); EM APCI+ve 570 (M+H).

35 RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,30 (1H, s), 7,15-7,08 (2H, m), 7,03-6,95 (1H, m), 6,10 (1H, s), 4,20 (2H, t), 3,74 (2H, s), 3,64

(2H, s), 2,62-2,32 (12H, m), 1,76-1,58 (8H, m), 1,54-1,37 (6H, m), 1,21 (2H, t), 0,94 (3H, t).

Ejemplo 2-31

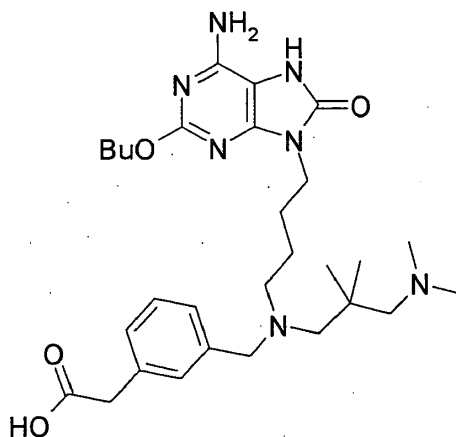
- 5 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}metil)fenil]acetato de metilo



- 10 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (350 mg), *N,N*,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (1 ml), carbonato de potasio (500 mg) y [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (200 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-29 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 60 mg (13%); EM APCI+ve 570 (M+H).
- 15 RMN H^1 δ ($CDCl_3$) 7,25-7,19 (3H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 5,63 (2H, s), 5,63 (2H, s), 4,26 (2H, t), 3,78 (2H, t), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,59 (2H, s), 2,38 (2H, t), 2,31 (2H, s), 2,24 (6H, s), 1,79-1,43 (8H, m), 0,96 (3H, t), 0,86 (6H, s).

Ejemplo 2-32

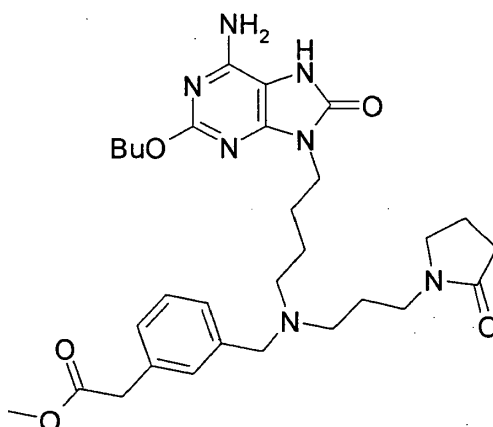
- 20 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}metil)fenil]acético



- 25 Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-31 (50 mg) e hidróxido de litio (15 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10 mg (21%); p.f. 189-190°C, EM APCI+ve 556 (M+H).
- RMN H^1 δ ($DMSO-d_6$) 7,78-7,56 (1H, m), 7,28-7,09 (3H, m), 5,90 (2H, s), 4,26-4,17 (2H, m), 3,77-3,68 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,44-2,10 (13H, m), 1,81-1,55 (4H, m), 1,50-1,38 (5H, m), 0,95 (3H, t), 0,90 (6H, s).

Ejemplo 2-33

- 35 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo

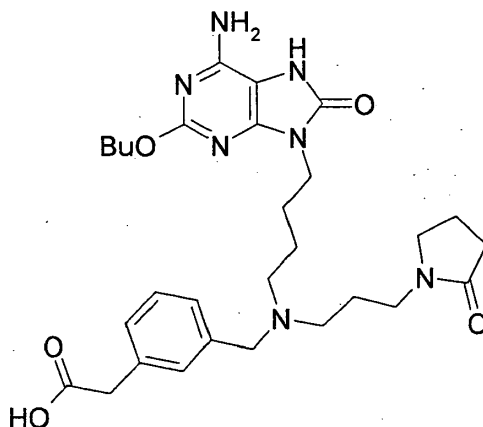


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (400 mg), 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (1 ml), carbonato de potasio (175 mg) y [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (175 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-29 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 200 mg (48%); p.f. 115-116°C, EM APCI+ve 582 (M+H).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 10,46 (1H, s), 7,24-7,10 (4H, m), 5,88 (2H, s), 4,27 (2H, t), 3,87 (2H, t), 3,68 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,48 (2H, s), 3,27 (2H, t), 3,22-3,18 (2H, m), 2,41-2,32 (6H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,82-1,55 (6H, m), 1,52-1,41 (4H, m), 0,96 (3H, t).

Ejemplo 2-34

Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acético

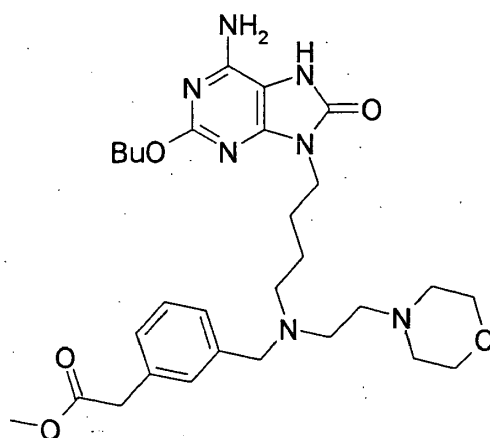


El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-33 (50 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml), y se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 39 mg (80%); EM APCI+ve 568 (M+H).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,41-7,36 (1H, m), 7,22-7,06 (3H, m), 5,71 (2H, s), 4,23 (2H, t), 3,79 (2H, t), 3,58 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,29-3,21 (4H, m), 2,60-2,57 (1H, m), 2,49-2,38 (5H, m), 2,31 (2H, t), 1,97-1,89 (2H, m), 1,79-1,60 (6H, m), 1,53-1,39 (4H, m), 0,95 (3H, t).

Ejemplo 2-35

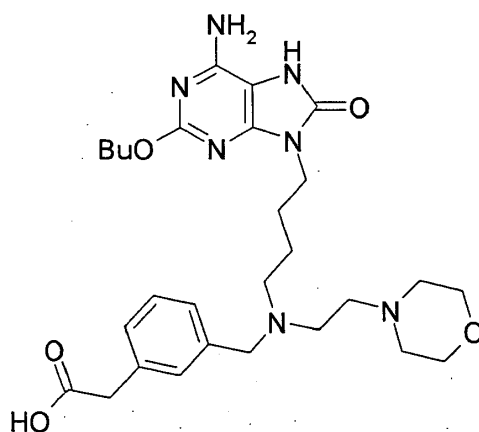
(3-{{[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][2-morfolin-4-ilet]amino}metil}fenil)acetato de metilo



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (500 mg), (2-morfolin-4-iletil)amina (1 ml), carbonato de potasio (206 mg) y [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (180 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-29 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 100 mg (13%); p.f. 189-190°C, EM APCI+ve 570 (M+H).
 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,26-7,07 (4H, m), 6,38 (2H, s), 4,12 (2H, t), 3,72-3,61 (6H, m), 3,59 (3H, s), 3,51-3,45 (8H, m), 2,45-2,29 (2H, m), 2,25-2,14 (2H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,68-1,26 (8H, m), 0,90 (3H, t).

10 Ejemplo 2-36

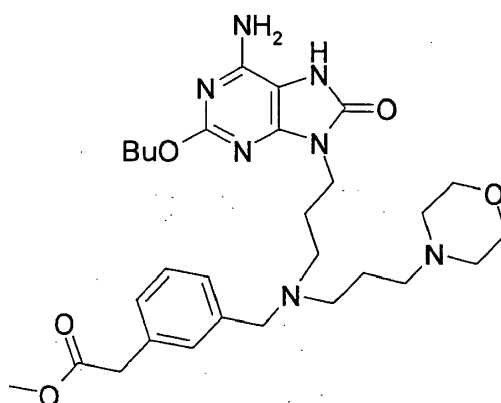
Ácido (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-morfolin-4-iletil)amino]metil]fenil)acético



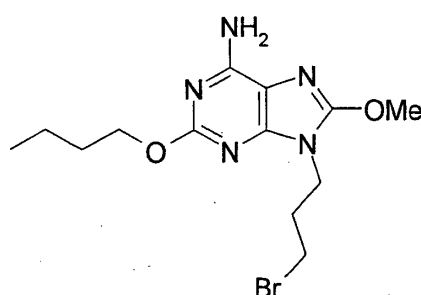
El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-35 (50 mg) e hidróxido de litio (20 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml), y se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg (76%); EM APCI+ve 556 (M+H).
 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 9,95 (1H, s), 7,25-7,07 (4H, m), 6,43 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,65 (2H, t), 3,53-3,46 (6H, m), 2,51 (2H, s), 2,47-2,37 (4H, m), 2,35-2,21 (6H, m), 1,70-1,59 (4H, m), 1,44-1,32 (4H, m), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-37

(3-[[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



(i) 9-(3-bromopropil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina

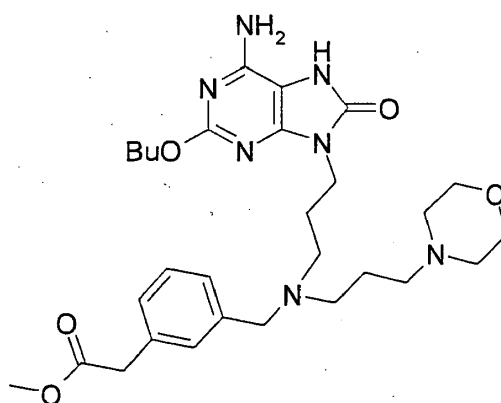


5

El compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 (2 g), carbonato de potasio (3,7 g) y 1,3-dibromopropano (2,85 ml) se añadieron a dimetilformamida (5 ml), y se procedió de la misma manera que en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,0 g (50%).
 10 RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,18 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,12 (3H, s), 4,09 (2H, t), 3,38 (2H, t), 2,38-2,31 (2H, m), 1,80-1,73 (2H, m), 1,54-1,45 (2H, m), 0,96 (3H, t).

(ii) 3-(((3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil)](3-morfolin-4-ilpropil)amino)metil]fenil]acetato de metilo

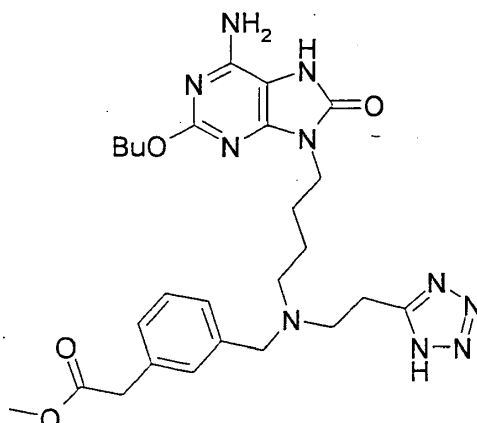
15



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (481 mg), (3-morfolin-4-ilpropil)amina (1,5 ml), carbonato de potasio (150 mg) y 3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (125 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-29 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 57 mg (7%); p.f. 200-201°C, EM APCI+ve 570 (M+H).
 20 RMN ^1H δ ($\text{DMSO } d_6$) 7,26-7,07 (4H, m), 6,38 (2H, s), 4,12 (2H, t), 3,72-3,61 (6H, m), 3,59 (3H, s), 3,51-3,45 (8H, m), 2,45-2,29 (2H, m), 2,25-2,14 (2H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,68-1,26 (8H, m), 0,90 (3H, t).

25 Ejemplo 2-38

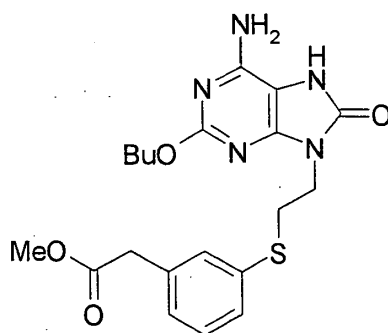
[3-(((4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil)](2-(1H-tetrazol-5-il)etil)amino)metil]fenil]acetato de metilo



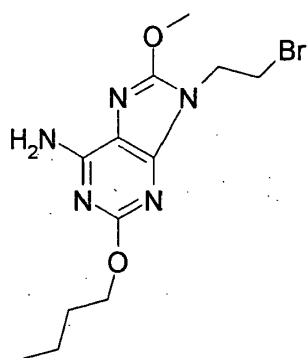
- 5 El compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (500 mg) y 3-aminopropanonitrilo (471 mg) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y se agitaron a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco 220 mg. El residuo se disolvió en metanol, se añadió a esto (3-formilfenil)acetato (109 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a esto borohidruro de sodio (28 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 170 mg de un sólido. El sólido obtenido se disolvió en tolueno (8 ml), y a esto se añadieron metilsililazida (0,06 ml) y óxido de dibutylestaño (72 mg), seguido de agitación a 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar una sustancia gomosa. La sustancia gomosa se disolvió en metanol (5 ml), y a esto se le añadió ácido clorhídrico 4 M-dioxano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10 mg (2%); EM APCI+ve 553 (M+H).
- 10
- 15
- 20 RMN ^1H δ (CDCl₃) 7,23-6,98 (4H, m), 4,24 (2H, t), 3,97-3,86 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,22-3,10 (2H, m), 3,01-2,89 (2H, m), 2,77-2,60 (2H, m), 2,29-1,95 (2H, m), 1,86-1,66 (4H, m), 1,62-1,31 (4H, m), 0,94 (3H, t)

Ejemplo 2-39

- 25 (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio]fenil)acetato de metilo

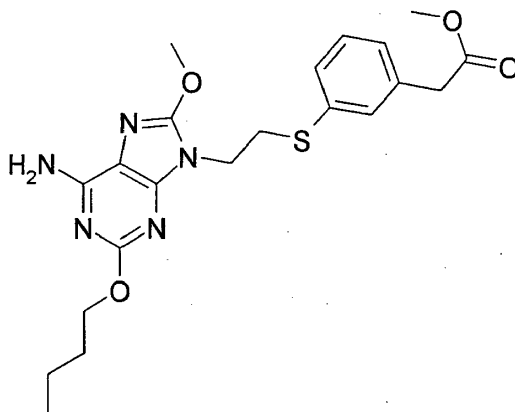


- 30 (i) 9-(2-Bromoetil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina



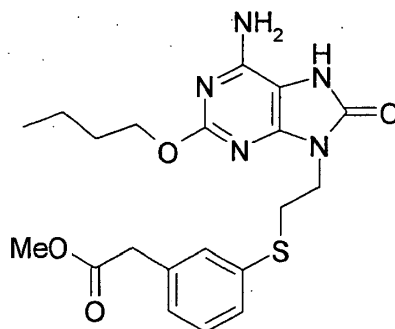
El compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 (2 g), carbonato de potasio (3,7 g) y 1,2-dibromoetano (0,6 ml) se añadieron a dimetilformamida (20 ml), y se procedió de la misma manera que en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema. Rendimiento: 1,2 g (62%).
 RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,15 (2H, s), 4,30 (4H, m), 4,13 (3H, s), 3,65 (2H, t), 1,82-1,72 (2H, m), 1,56-1,43 (2H, m), 0,97 (3H, t).

(ii) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil]tio]-fenil)acetato de metilo



El compuesto obtenido en la etapa (i) (200 mg), (3-mercaptofenil)acetato de metilo (110 mg) y carbonato de potasio (100 mg) se agitaron en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora, se completó la reacción y se llevó a cabo la purificación mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 150 mg (58%).
 RMN ^1H δ ($\text{DMSO } d_6$) 7,28-7,21 (3H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,74 (2H, s), 4,13 (2H, t), 4,07-4,00 (2H, m), 4,00 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,38-3,27 (2H, m), 1,64 (2H, quintete), 1,39 (2H, sextete), 0,91 (3H, t).

(iii) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)etil]-tio]fenil)acetato de metilo



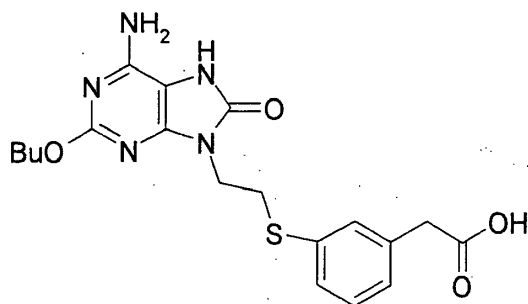
El compuesto obtenido en la etapa (ii) (135 mg) y una solución 6 N de ácido clorhídrico (2 ml) en acetonitrilo (10 ml) se agitaron calentando durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y a esto se añadieron metanol (20 ml) y ácido clorhídrico 4 N-dioxano. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y a continuación el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a

presión reducida y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 13 mg (10%); p.f. 232-233°C, EM APCI+ve 432 (M+H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6 + CD_3OD) 7,24 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,04 (1H, d), 4,22 (2H, t), 4,06 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,37 (2H, t), 1,73 (2H, quintete), 1,48 (2H, sextete), 0,98 (3H, t).

5

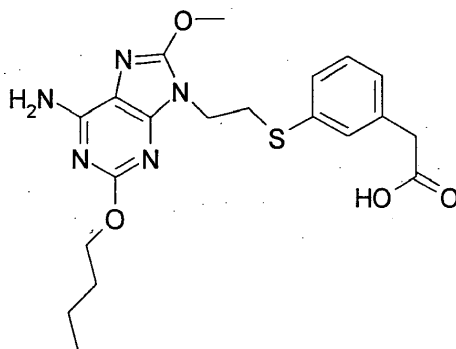
Ejemplo 2-40

Ácido (3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio]fenil)acético



10

(i) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]tio]fenil)ácido acético

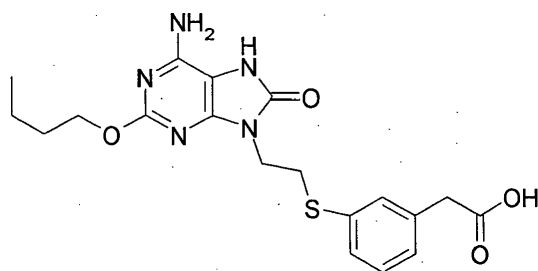


15

Se procedió de la misma manera que en la etapa (ii) del Ejemplo 2-39 utilizando ácido (3-mercaptofenil)acético (100 mg) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 70 mg (28%); EM APCI+ve 432 (M+H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,28-7,22 (3H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 6,77 (2H, s), 4,14 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,99 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,35 (2H, t), 1,64 (2H, quintete), 1,4 (2H, sextete), 0,92 (3H, t).

20

(ii) Ácido (3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio]fenil)ácido acético



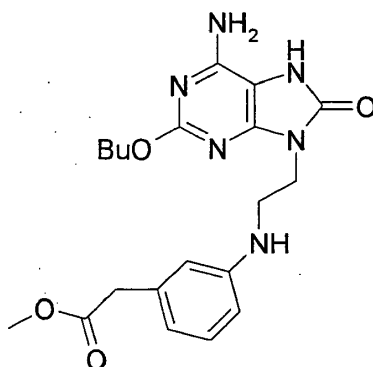
25

El compuesto obtenido en la etapa (i) (70 mg) se añadió a tetrahidrofurano (10 ml) y ácido clorhídrico 6 N (2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 40 mg (59%); p.f. 205-207°C, EM APCI-ve 416 (M-H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 12,33 (1H, s), 9,85 (1H, s), 7,31-7,20 (3H, m), 7,08 (1H, d), 6,40 (2H, s), 4,12 (2H, t), 3,89 (2H, t), 3,55 (2H, s), 3,30 (2H, t), 1,64 (2H, quintete), 1,38 (2H, sextete), 0,92 (3H, t).

30

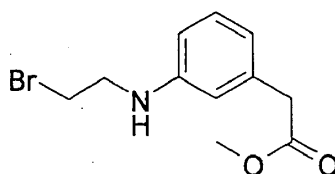
Ejemplo 2-41

(3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino]fenil)acetato de metilo



(i) {3-[(2-Bromoetil)amino]fenil}acetato de metilo

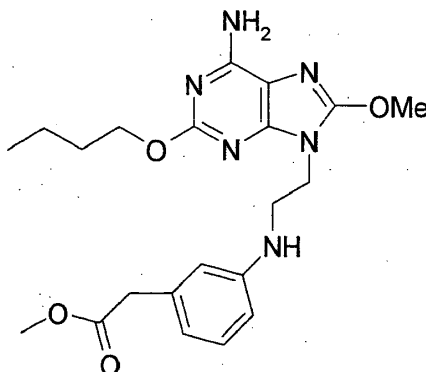
5



El (3-aminofenil)acetato de metilo (1 g) y 1,2-dibromoetano (5 ml) se calentaron a 100°C durante 5 horas. Después de enfriar, el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:isohexano 7:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 280 mg (17%).
 RMN H^1 δ (CDCl₃) 7,14 (1H, t), 6,66 (1H, d), 6,59-6,52 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,58-3,53 (6H, m).

10

(ii) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]amino]fenil)acetato de metilo



15

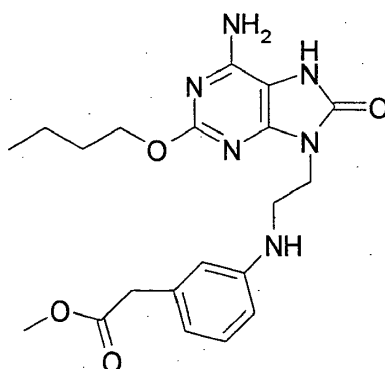
A una solución del compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 (0,2 g) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (236 mg) y a continuación se añadió adicionalmente el compuesto obtenido en la etapa (i) (160 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 200 mg (82%); p.f. 119-120°C, EM APCI+ve 429 (M+H).

20

RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,01 (1H, t), 6,77 (2H, s), 6,52 (1H, d), 6,48 (1H, s), 6,43 (1H, d), 5,82 (1H, t), 4,15 (2H, t), 4,05-3,93 (5H, m), 3,60 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,39-3,33 (2H, m), 1,65 (2H, quintete), 1,40 (2H, sextete), 0,92 (3H, t).

25

(iii) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-etil]amino]fenil)acetato de metilo

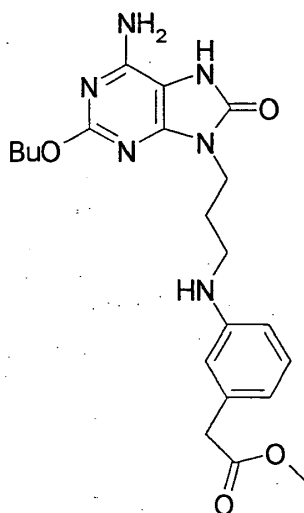


5 A la solución del compuesto obtenido en la etapa (ii) (200 mg) en metanol (15 ml) se le añadió dioxano 4N (5 ml) agitando, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 13 mg (6,7%); p.f. 222-223°C, EM APCI+ve 415 (M+H).

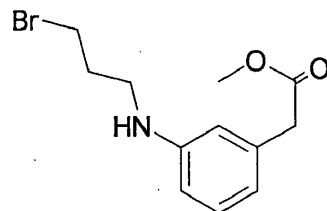
RMN ^1H δ (DMSO d_6 + CD_3OD) 7,01 (1H, t), 6,59-6,43 (3H, m), 4,20 (2H, t), 4,01-3,91 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,46-3,38 (2H, m), 1,70 (2H, quintete), 1,45 (2H, sextete), 0,96 (3H, t).

10 Ejemplo 2-42

(3-[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]fenil)acetato de metilo



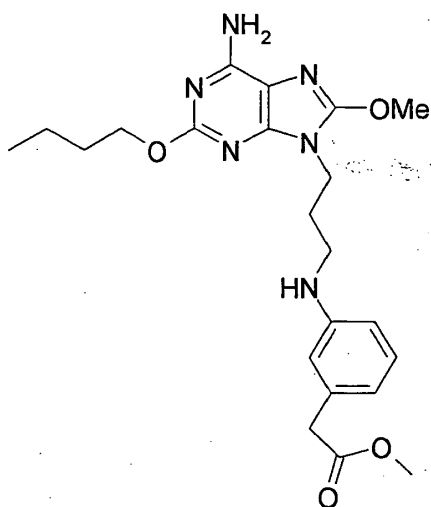
15 (i) {3-[[3-(3-Bromopropil)amino]fenil]acetato de metilo



20 Utilizando 1,3-dibromopropano (1,7 ml) y (3-aminofenil)acetato de metil (280 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (i) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 200 mg (70%).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,15-7,11 (1H, m), 6,62 (1H, d), 6,56-6,5 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,56-3,48 (4H, m), 3,33 (2H, t), 2,15 (2H, quintete).

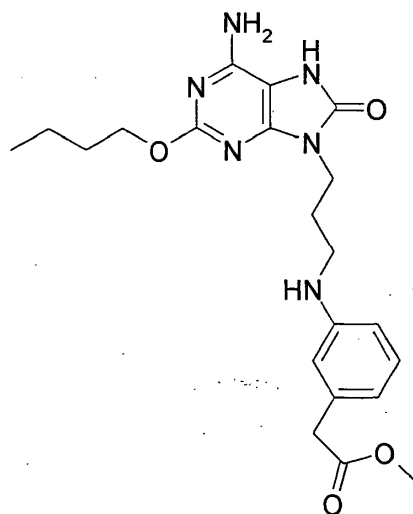
25 (ii) (3-[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil]amino]fenil) acetato de metilo



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (170 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (ii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 220 mg (87%); p.f. 129-130°C, EM APCI+ve 443 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 6,99 (1H, t), 6,44-6,38 (3H, m), 4,15 (2H, t), 4,02 (3H, s), 3,94 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,48 (2H, s), 2,96 (2H, t), 1,94 (2H, quintete), 1,64 (2H, quintete), 1,39 (2H, sextete), 0,91 (3H, t).

(iii) (3-[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil]amino]fenil)acetato de metilo

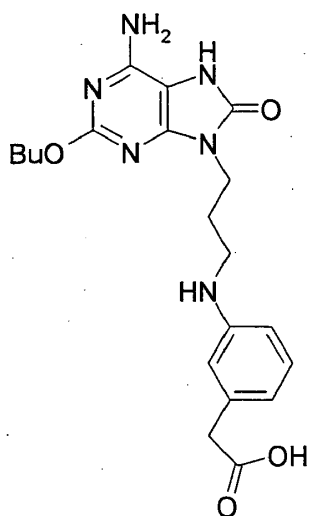


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 63 mg (31%); p.f. 208-209°C, EM APCI+ve 429 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,86 (1H, s), 6,98 (1H, t), 6,46-6,35 (5H, m), 5,61 (1H, t), 4,13 (2H, t), 3,76 (2H, t), 3,58 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,00 (2H, c), 1,90 (2H, quintete), 1,63 (2H, quintete), 1,38 (2H, sextete), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-43

Ácido (3-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]fenil)acético

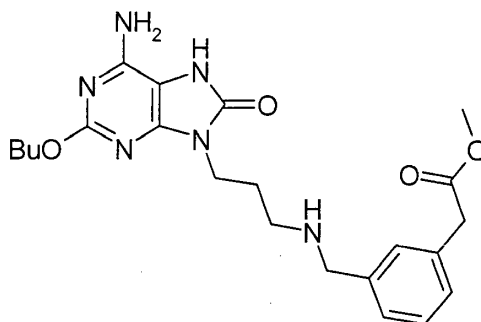


5 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-42 (70 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y a esto se le añadió una solución de hidróxido de litio (45 mg) en agua (5 ml). Se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 14 mg (21%); p.f. 247°C, EM APCI-ve 413 (M-H).

RMN H^1 δ (DMSO d_6) 6,85 (1H, t), 6,73-6,45 (2H, s ancho), 6,35 (2H, d), 6,28 (1H, d), 5,42 (1H, t), 4,11 (2H, t), 3,71 (2H, t), 3,08 (2H, s), 2,99-2,88 (2H, m), 1,92-1,80 (2H, m), 1,63 (2H, quintete), 1,39 (2H, sextete), 0,92 (3H, t).

10 Ejemplo 2-44

[3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo

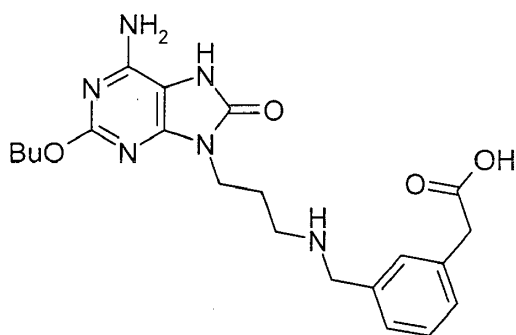


15 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-7 (180 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 55 mg (32%); EM APCI+ve 443 (M+H).

20 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,29 (4H, m), 7,19 (1H, d), 6,58 (2H, s), 6,53 (3H, s), 4,13 (2H, t), 3,85 (2H, s), 3,73 (2H, t), 3,66 (2H, s), 3,60 (3H, s), 2,69 (2H, t), 1,90 (2H, quintete), 1,63 (2H, quintete), 1,38 (2H, sextete), 0,91 (3H, t).

Ejemplo 2-45

25 Ácido ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)fenil]acético

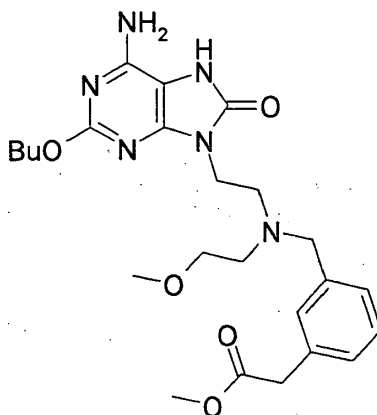


Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-44 (30 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 26 mg (89%); EM APCI+ve 429(M+H).

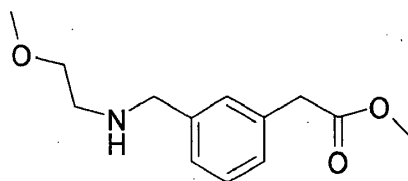
- 5 RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,45 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,30 (1H, d), 4,42 (2H, t), 4,08 (2H, s), 3,83 (2H, t), 3,58 (2H, s), 2,95 (2H, t), 2,16-2,05 (2H, m), 1,73 (2H, quintete), 1,42 (2H, sextete), 0,94 (3H, t).

Ejemplo 2-46

- 10 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



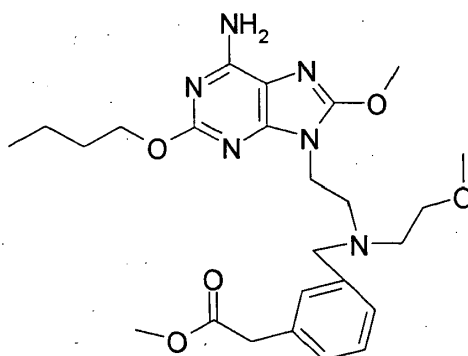
- 15 (i) (3-[[[2-(2-Metoxietil)amino]metil]fenil)acetato oxalato de metilo



- 20 Agitando a 0°C, a (2-metoxietil)amina (2,5 ml) se le añadió [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano: 7N-amoníaco-metanol, 9:1), y a esto se le añadió ácido oxálico 1 N en etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de monooxalato. Rendimiento: 630 mg (93%).

RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,42-7,27 (4H, m), 4,11 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,58 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,05 (2H, t).

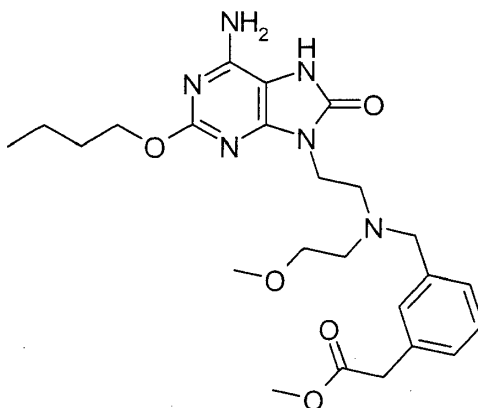
- 25 (ii) (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) (571 mg), el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-39 (300 mg) y carbonato de potasio (730 mg) en dimetilformamida (4 ml) se agitó a 55°C durante 4 días. El producto resultante se enfrió y se filtró, y el producto filtrado se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 140 mg (32%); EM APCI+ve 501 (M+H).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,17-7,06 (2H, m), 6,98 (2H, d), 6,94 (2H, s), 5,13 (2H, s), 4,19 (2H, t), 4,01-3,96 (5H, m), 3,68 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,38 (2H, t), 3,26 (3H, s), 2,86 (2H, t), 2,73 (2H, t), 1,72 (2H, quintete), 1,48 (2H, sextete), 0,95 (3H, t).

(iii) 3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]](2-metoxietil)amino]metil}fenil]acetato de metilo

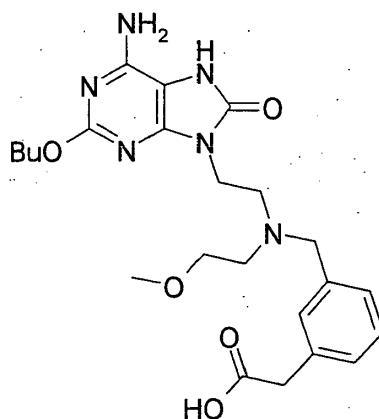


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (130 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 120 mg (95%); EM APCI+ve 487 (M+H).

RMN ^1H δ ($\text{DMSO } d_6$) 9,80 (1H, s), 7,15-7,10 (2H, m), 7,07-7,00 (2H, m), 6,36 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,76 (2H, t), 3,61 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,30 (2H, s), 3,14 (3H, s), 2,76 (2H, t), 2,60 (2H, t), 1,59 (2H, quintete), 1,35 (2H, sextete), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 2-47

Ácido (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)etil]](2-metoxietil)amino]metil}fenil]acético



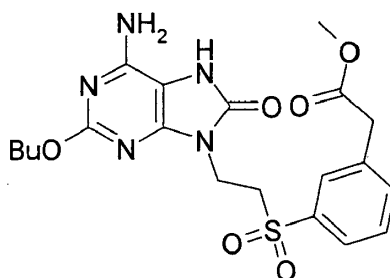
Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-46 (40 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-12 para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 35 mg (90%); EM APCI+ve 473 (M+H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,08 (1H, d), 7,02 (1H, t), 6,89-6,81 (2H, m), 6,64 (2H, s), 4,10 (2H, t), 3,72 (2H, t), 3,50 (2H, s), 3,31 (2H, t), 3,23 (2H, s), 3,15 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,61 (2H, t), 1,62 (2H, quintete), 1,38 (2H, sextete), 0,91 (3H, t).

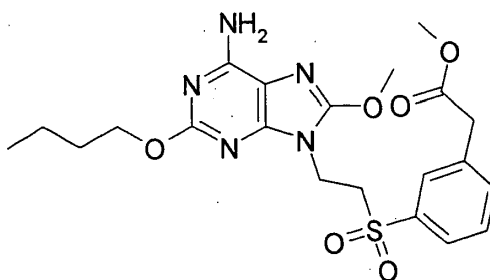
10 Ejemplo 2-48

(3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] sulfonyl]fenil) acetato de metilo



15

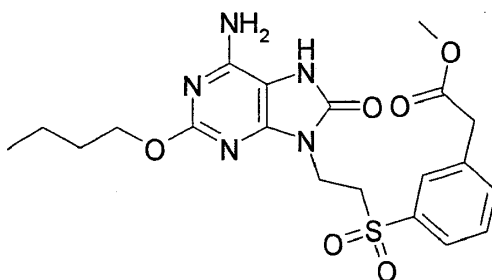
(i) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]sulfonyl]fenil)acetato de metilo



20 El compuesto obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 2-39 (200 mg) se disolvió en agua (15 ml) y se añadieron juntos acetona (20 ml), y Oxone[®] (610 mg) con suficiente carbonato de sodio para mantener condiciones alcalinas y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 90 mg (42%); EM APCI+ve 478 (M+H).

25 RMN ^1H δ (CD₃OD) 7,64-7,61 (1H, m), 7,60-7,58 (1H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 7,40 (1H, t), 4,32 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,09 (3H, s), 3,91 (2H, t), 3,69 (3H, s), 3,67 (2H, s), 1,76 (2H, quintete), 1,51 (2H, sextete), 1,00 (3H, t).

(ii) (3-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]sulfonyl]fenil)acetato de metilo

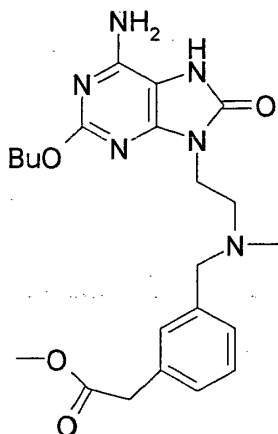


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (80 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 30 mg (38%); p.f. 246-247°C, EM APCI+ve 464 (M+H).

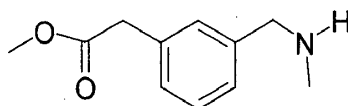
RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,78 (1H, s), 7,77-7,73 (2H, m), 7,60-7,58 (1H, m), 7,53 (1H, t), 6,38 (2H, s), 4,12 (2H, t), 3,98 (2H, t), 3,82 (2H, t), 3,78 (2H, s), 3,63 (3H, s), 1,65 (2H, quintete), 1,40 (2H, sextete), 0,93 (3H, t).

Ejemplo 2-49

(3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (metil) amino]metil]fenil)acetato de metilo



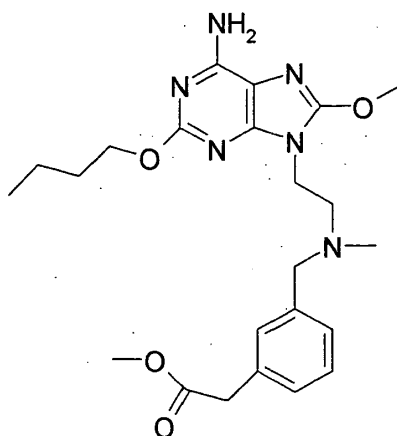
(i) {3-[(Metilamino)metil]fenil}acetato oxalato de metilo



A una solución acuosa de metilamina al 40% (10 ml) se le añadió [3-(bromometil)fenil]acetato de metil (3 g). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, se extrajo con acetato de etilo, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml) y ácido acético (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en presencia de un catalizador de paladio-carbono al 10% en atmósfera de hidrógeno, y a continuación el catalizador se retiró mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo. Después de recoger la capa acuosa, esta se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para proporcionar un aceite (1 g). Al aceite obtenido en etanol (5 ml) se le añadió ácido oxálico (467 mg) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 1,3 g (37%).

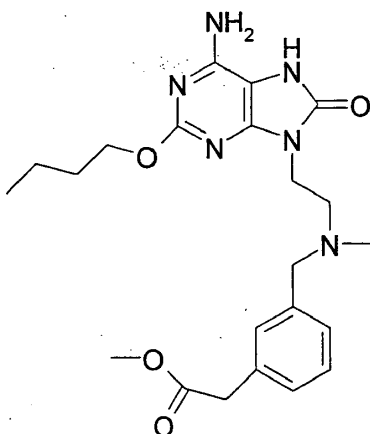
RMN ^1H δ (DMSO d_6) 7,41-7,28 (4H, m), 4,09 (2H, s), 3,71 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,54 (3H, s).

(ii) (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) etil] (metil) amino]metil]fenil)acetato de metilo



5 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (500 mg) y el compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-39 (300 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (ii) del Ejemplo 2-46 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 130 mg (33%); EM APCI+ve 457 (M+H).
 RMN ^1H δ (CD₃OD) 7,11-7,01 (2H, m), 6,89-6,84 (2H, m), 4,16 (2H, t), 4,06-3,99 (5H, m), 3,64 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,46 (2H, s), 2,68 (2H, t), 2,33 (3H, s), 1,68 (2H, quintete), 1,44 (2H, sextete), 0,95 (3H, t).

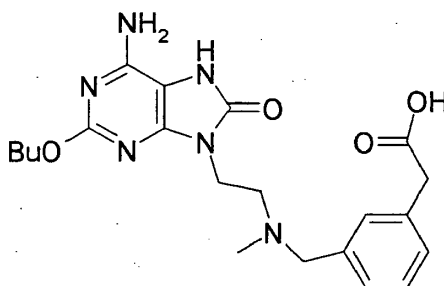
10 (iii) (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](metil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



15 Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (125 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema. Rendimiento: 85 mg (97%); EM APCI+ve 443 (M+H).
 RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,84 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,06 (1H, d), 7,03-6,96 (2H, m), 6,39 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,80 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,47 (2H, s), 2,63 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,59 (2H, quintete), 1,34 (2H, sextete), 0,89 (3H, t).

20 Ejemplo 2-50

Ácido (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](metil)amino]metil]fenil)acético



25 Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-49 (60 mg), se procedió de la misma manera que en el Ejemplo 2-90

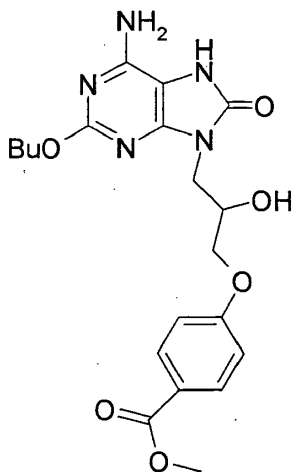
12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 35 mg (60%); p.f. 164-166°C, EM APCI-ve 427 (M-H).

RMN ^1H δ (DMSO d_6) 9,90 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,06 (1H, d), 7,01-6,95 (2H, m), 6,39 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,80 (2H, t), 3,45 (4H, d), 2,64 (2H, t), 2,17 (3H, s), 1,59 (2H, quintete), 1,34 (2H, sextete), 0,89 (3H, t).

5

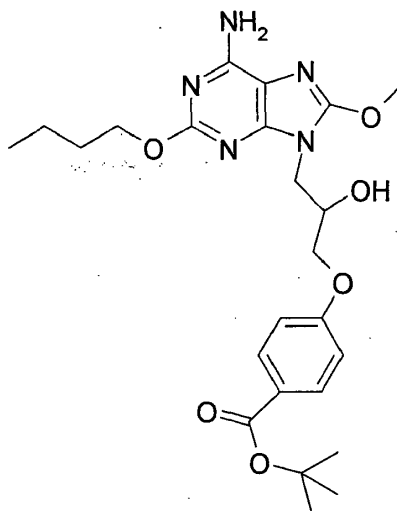
Ejemplo 2-51

4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-2-hidroxiopropoxi]benzoato de metilo



10

(i) 4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)-2-hidroxiopropoxi]benzoato de *tert*-butilo

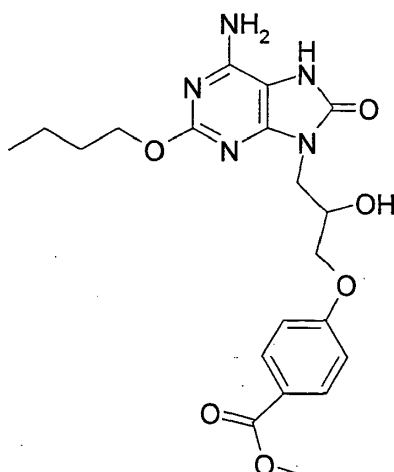


15

Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (v) del Ejemplo 2-1 (330 mg), 4-(oxilán-2-ilmetoxi)benzoato de *tert*-butilo (256 mg) y carbonato de potasio (365 mg) en 2-metilpropano-2-ol (2,5 ml) se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo: isohexano, 8: 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 260 mg (62%); Pureza de aproximadamente 80%, EM APCI+ve 488 (M+H).

20

(ii) 4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-il)-2-hidroxiopropoxi]benzoato de metilo

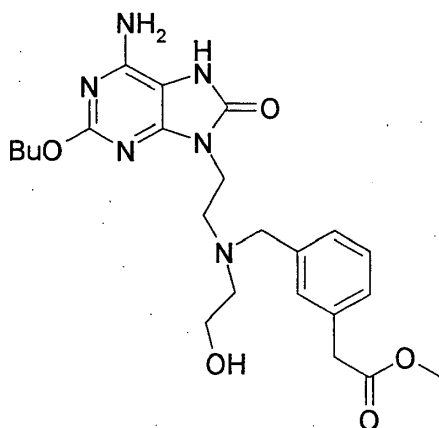


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (260 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido. Rendimiento: 35 mg (15%); EM APCI+ve 432 (M+H).

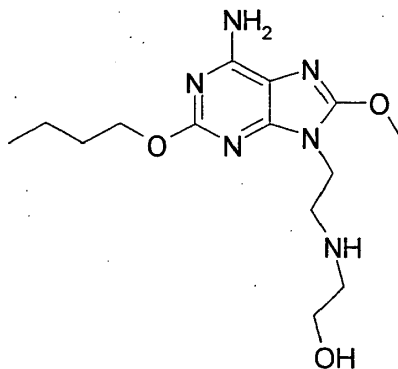
RMN ^1H 8 (DMSO d_6) 9,88 (1H, s), 7,88 (2H, d), 6,96 (2H, d), 6,40 (2H, s), 5,39 (1H, d), 4,36-4,21 (1H, m), 4,10-3,95 (4H, m), 3,82 (1H, s), 3,81 (3H, s), 1,57 (2H, quintete), 1,34 (2H, sextete), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 2-52

(3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



(i) 2-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-il)etil]amino]etanol

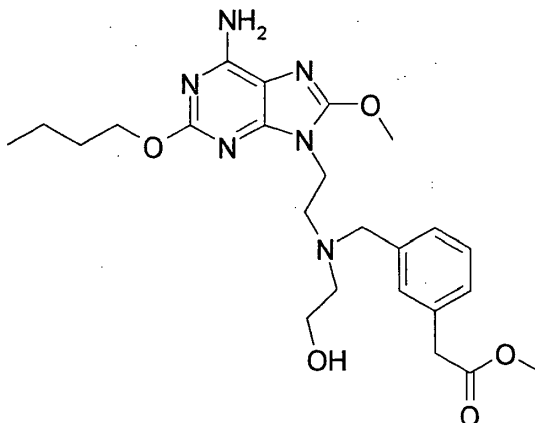


Al compuesto obtenido mediante la etapa (i) del Ejemplo 2-39 (300 mg) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió 2-aminoetanol (265 mg) y se calentó at 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: amoníaco-metanol 7N 95:5) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 295 mg (100%).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 5,20 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,11 (3H, s), 4,05 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,03 (2H, t), 2,82 (2H, t), 1,81-1,69 (2H, m), 1,49 (2H, sextete), 0,96 (3H, t).

(ii) (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo

5



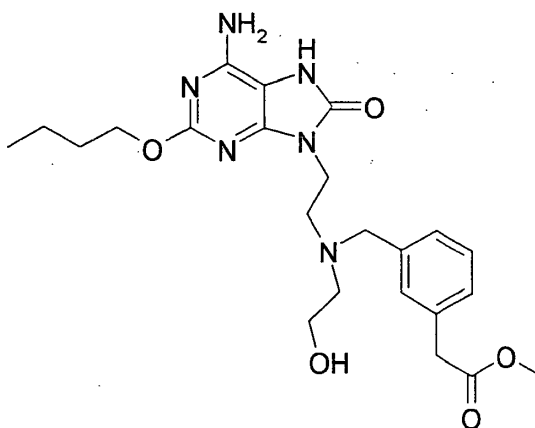
Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) (270 mg), [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (245 mg) y carbonato de potasio (140 mg) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al producto resultante se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano: amoníaco -metanol 7N, 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 170 mg (42%); EM APCI+ve 487(M+H).

10

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,11-7,04 (2H, m), 6,88-6,82 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,24 (2H, t), 3,98 (3H, s), 3,95 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,62-3,56 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,33-3,27 (1H, m), 2,84 (2H, t), 2,74 (2H, t), 1,75 (2H, quintete), 1,48 (2H, sextete), 0,96 (3H, t).

15

(iii) (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)etil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



20

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (170 mg), se procedió de la misma manera que en la etapa (iii) del Ejemplo 2-41 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 150 mg (91%); EM APCI+ 473 ve (M+H).

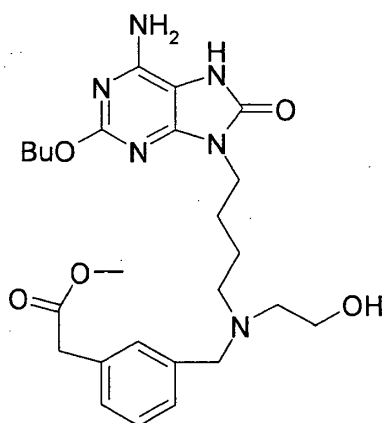
25

RMN ^1H δ ($\text{DMSO-}d_6$) 9,81 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,03-6,98 (3H, m), 6,36 (2H, s), 4,34 (1H, t), 4,05 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,54 (2H, s), 3,39(2H, c), 2,73, (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,58 (2H, quintete), 1,35 (2H, sextete), 0,89 (3H, t).

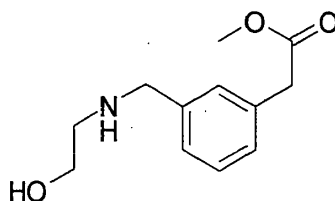
Ejemplo 2-53

30

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)butil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo



(i) (3-[[2-Hidroxietil]amino]metil}fenil)acetato oxalato de metilo



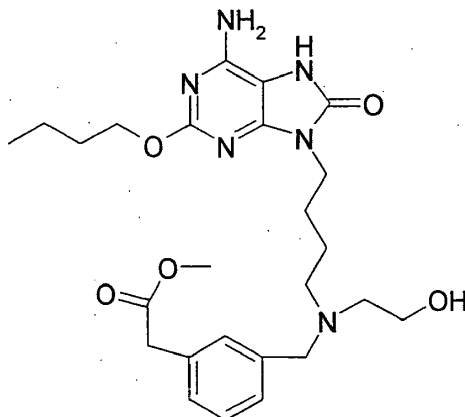
5

Utilizando 2-aminoetanol (2,5 ml), se procedió de la misma manera que en la etapa (i) del Ejemplo 2-46 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 250 mg (39%).

RMN H^1 δ (DMSO d_6) 7,43-7,27 (4H, m), 4,13 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,65 (2H, t), 3,62 (3H, s), 2,94 (2H, t).

10

(ii) (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]](2-hidroxietil)amino]metil}fenil)acetato fumarato de metilo



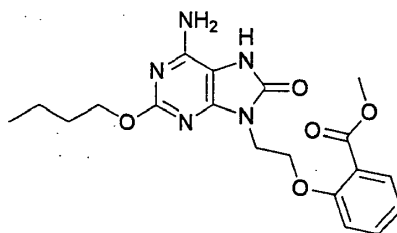
Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) del Ejemplo 2-13 (200 mg), el compuesto obtenido en la etapa (i) (170 mg) y carbonato de potasio (300 mg) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 70°C durante la noche, y al producto resultante se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y a esto se le añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró a presión reducida y se purificó mediante RPHPLC. A continuación el producto resultante convirtió en el fumarato utilizando ácido fumárico 1N en etanol para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 19 mg (6%); EM APCI+ 501ve (M+H).

20

RMN H^1 δ (DMSO d_6) 9,86 (1H, s), 7,25-7,09 (4H, m), 6,61 (2H, s), 6,39 (2H, s), 4,13 (2H, t), 3,65-3,61 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,44 (2H, t), 2,49-2,45 (2H, m), 1,63 (4H, quintete), 1,45-1,32 (4H, m), 0,90 (3H, t).

25 Ejemplo 3

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina

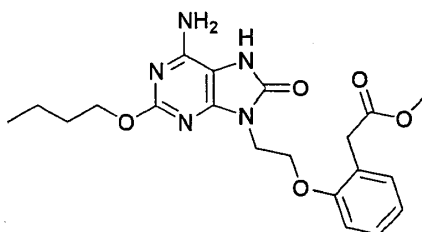


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,91 (1H, s ancho), 7,55 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,41 (2H, s ancho), 4,35 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,61 (3H, s), 1,64-1,58 (2H, m), 1,42-1,37 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 4

10 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

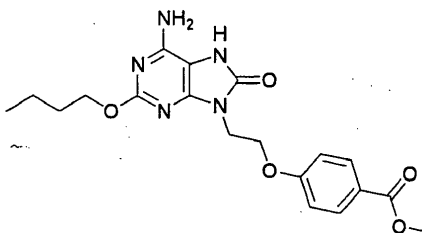


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 1.

15 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,89 (1H, s ancho), 7,19 (1H, dt, J = 1,7, 8,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 1,5, 7,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,41 (2H, s ancho), 4,23 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,47 (2H, s), 3,46 (3H, s), 1,65-1,61 (2H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 5

20 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina

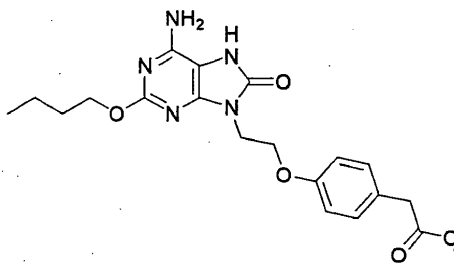


25 El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,78 (1H, s ancho), 7,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,43 (2H, s ancho), 4,37 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,08-4,02 (4H, m), 3,80 (2H, s), 1,63-1,58 (2H, m), 1,35-1,30 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 6

30 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina



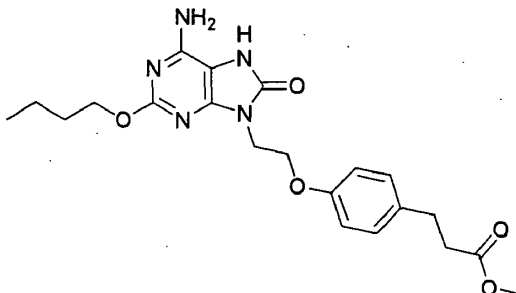
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,90 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,42 (2H, s ancho), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,58 (3H, s), 3,57 (2H, s), 1,65-1,61 (2H, m), 1,39-1,34 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

5

Ejemplo 7

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-{2-[4-(2-metoxicarboniletíl)fenoxi]etil}adenina



10

A la 2-butoxi-8-bromo-9-{2-[4-(2-cianoetil)fenoxi]etil}adenina (948 mg, 2,1 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 16 se le añadieron agua (20 ml) e hidróxido de potasio 5 N (20 ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante 6 horas. El producto resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado, y a continuación el sólido precipitado se recogió mediante filtración. A esto se añadieron metanol (25 ml) y ácido sulfúrico (400 μl), seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. La solución de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 750 mg (1,7 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 85%.

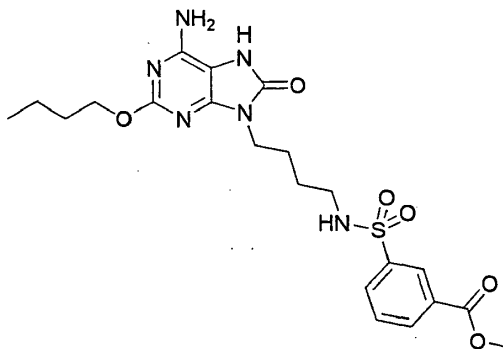
15

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,90 (1H, s ancho), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,41 (2H, s ancho), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,67 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,64-1,59 (2H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20

Ejemplo 8

25 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenosulfonamida)butil]adenina



30

A la 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenosulfonamida)butil]adenina (64 mg, 0,13 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 22 se le añadieron metanol (10 ml) y ácido sulfúrico (300 μl), y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 54 mg (0,11 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 87 %.

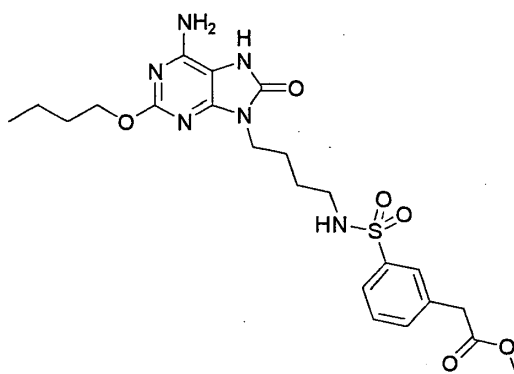
35

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,82 (1H, s), 8,30 (1H, dd, J = 1,4, 1,7 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 1,3, 1,4, 7,9 Hz), 8,01 (1H, ddd, J = 1,3, 1,7, 7,9), 7,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,49 (2H, s ancho), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,89 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,77 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,64-1,59 (4H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 1,33-1,28 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

40

Ejemplo 9

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilbencenosulfonamida)butil]adenina

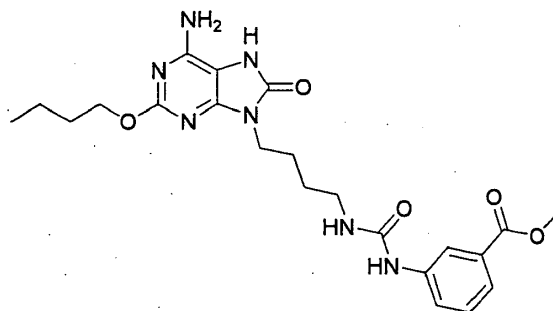


A la 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamida)butil]adenina (100 mg, 0,2 mmoles) obtenida en el Ejemplo Comparativo 9 se le añadieron metanol (15 ml) y ácido sulfúrico (200 μ l) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla fue y se neutralizó con una solución acuosa de amoníaco, y a esto se le añadió agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 89 mg (0,2 mmoles) del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 91 %.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,82 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,66-7,64 (1H, m), 7,59 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,52-7,50 (1H, m), 6,40 (2H, s ancho), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,81 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,75 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,65-1,58 (4H, m), 1,40-1,34 (2H, m), 1,36-1,29 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 10

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina

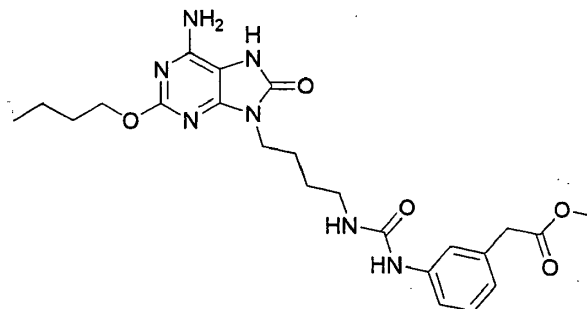


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo 8.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,85 (1H, s ancho), 8,67 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 1,5, 2,2 Hz), 7,56 (1H, ddd, J = 1,0, 2,2, 8,2 Hz), 7,47 (1H, ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 6,40 (2H, s ancho), 6,17 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,83 (3H, s), 3,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,10 (2H, dt, J = 5,7, 6,6 Hz), 1,69-1,63 (2H, m), 1,64-1,59 (2H, m), 1,44-1,37 (2H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 11

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina



A una solución de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina (300 mg, 0,66 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 27 en cloroformo (7 ml) se le añadieron enfriando con hielo trietilamina (1,08

ml, 7,86 mmoles) y cloruro de tionilo (143µl, 3,94 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A esto se le añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado, y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF 10 ml, y a esto se le añadió cianuro de sodio 96 mg (2,0 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (5 ml) e hidróxido de potasio 5 N (5 ml), seguido de agitación a 90°C durante 6,5 horas. El producto resultante se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol (20 ml) y a la mezcla se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml), seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar, el producto resultante se neutralizó con una solución acuosa de amoníaco, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 140 mg (0,29 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 44%.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,85 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,5, 8,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,40 (2H, s ancho), 6,10 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,08 (2H, dt, J = 5,7, 6,6 Hz), 1,68-1,60 (4H, m), 1,40-1,32 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 12

Actividad inductor de interferón de células de bazo de rata (in vitro)

Se retiró el bazo de ratas CD(SD)IGS (macho; 8-10 semanas de edad). Se preparó una suspensión de bazo de 1x10⁷ células/ml utilizando caldo MEN sin suero, y cada 0,1 ml del mismo se vertió en un pocillo de una microplaca de 96 pocillos. La muestra de ensayo diluida con el caldo (conteniendo DMSO al 0,2%) en cada 0,1 ml se vertió en el pocillo y se incubó en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C durante 24 horas. El caldo de cultivo se centrifugó para proporcionar un sobrenadante de incubación. La actividad de interferón en el sobrenadante del caldo se midió cuantitativamente mediante el método de bioensayo parcialmente mejorado descrito por A. Armstrong, en Methods in Enzymology 78, 381-7. Es decir, después de cultivar fibroblastos L929 de ratón en 4 x 10⁴ células/50µl en una placa de cultivo de 96 pocillos durante 7 horas, se añadieron a esto 50 µl del sobrenadante de cultivo diluido y la mezcla se cultivó adicionalmente durante 17 horas. Después de retirar el caldo de cultivo de cada pocillo, se añadieron a cada pocillo 100 µl de virus de la estomatitis vesicular y se confirmó el efecto de la desnaturalización celular 44 horas después de la infección del virus mediante tinción con rojo neutro. En la Tabla 30, se muestra una actividad inductora de interferón (concentración eficaz mínima) sobre cada compuesto.

Tabla 30

Compuesto	Concentración eficaz mínima (nM)	Compuesto	Concentración eficaz mínima (nM)
Ejemplo 1	0,3	Ejemplo Comparativo 1	10
Ejemplo 2	3	Ejemplo Comparativo 2	30
Ejemplo 3	1	Ejemplo Comparativo 3	100
Ejemplo 4	1	Ejemplo Comparativo 4	100
Ejemplo 6	10	Ejemplo Comparativo 6	100
Ejemplo 8	3	Ejemplo Comparativo 8	100
Ejemplo 9	3	Ejemplo Comparativo 9	300
Ejemplo 10	1	Ejemplo Comparativo 10	300
Ejemplo 11	10	Ejemplo Comparativo 11	100

Ejemplo 13

Ensayo de estabilidad metabólica utilizando plasma humano

Se preparó plasma a partir de sangre humana reciente y a esto se le añadió el compuesto de ensayo (conteniendo DMSO al 1%) de la concentración final 1 µM.

Después de llevar a cabo una reacción metabólica con esterasa de plasma a 37°C durante 15 minutos, el compuesto de ensayo se extrajo con acetato de etilo, y se analizó cuantitativamente mediante HPLC de fase inversa. La estabilidad metabólica del compuesto de ensayo se mostró mediante la cantidad residual (%) por la concentración de pre-metabolización como 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31

Compuesto	Tasa residual (%)
Ejemplo 2	1,4
Ejemplo 9	< 1,0

Ejemplo 14

5 Ensayo de estabilidad metabólica en hígado S9 de rata

La reacción utilizando hígado S9 de rata se llevó a cabo en una placa de 96 pocillos utilizando un robot de escrutinio de Tecan Company. La solución de S9 se preparó añadiendo 20 ml de Kpi 250 mM (pH 7,4) y 20 ml de agua desionizada a 10 ml de hígado S9 de rata, se preparó una solución de Cofactor disolviendo 220 mg de NADPH en 40,5 ml de agua desionizada (Final 6 mM), y se preparó una solución de IS (Patrón Interno) añadiendo 300 µl de solución de IS (solución en DMSO 1mM) a 30 ml de acetonitrilo (dilución de 100 veces). El compuesto de ensayo (1µM solución en DMSO) se disolvió en una incubadora a 37°C. Después de verter cada 35 µL en una placa de 96 pocillos (24 muestras/placa), las placas (placas de muestra, placas de 96 pocillos para dilución, cada una de placas de pocillos profundos para la reacción y la recuperación, placas para la extracción de una fase sólida) y los reactivos (solución de S9, solución de Cofactor, solución de IS (Patrón Interno), solución de Parada, acetonitrilo para la elución) se ajustaron a la posición especificada en el caldo del robot y la reacción comenzó (la concentración de los compuestos de ensayo fue 1 µM). La incubación se llevó a cabo con movimiento oscilante a 37°C, la fase sólida se extrajo (al mismo tiempo, se añadió patrón interno para el análisis). A 200 µL/pocillo de las muestras recuperadas se les añadieron 50 µL de acetonitrilo por cada pocillo, y en 2 placas FALCON de pocillos profundos se vertieron 100µL/pocillo de la solución por pocillo. Llevando a cabo el análisis LC/EM, se describieron la cromatografía del compuesto de ensayo y el patrón interno y se calculó el área del pico. Y a continuación, se calculó la estabilidad (tasa residual después de la reacción). El resultado se muestra en la Tabla 32.

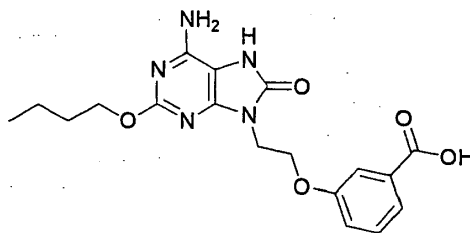
Tabla 32

Compuesto	Tasa residual (%)
Ejemplo 1	0
Ejemplo 2	1
Ejemplo 3	0
Ejemplo 4	0
Ejemplo 5	0
Ejemplo 6	0
Ejemplo 7	0
Ejemplo 8	0
Ejemplo 9	0
Ejemplo 10	1

25

Ejemplo Comparativo 1

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina



30

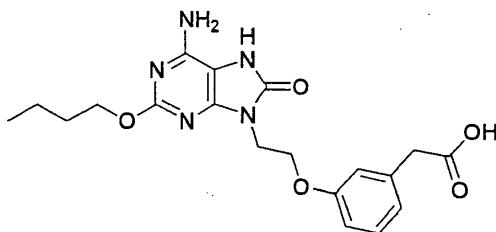
A la 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina. (50 mg, 0,12 mmoles) obtenida en el Ejemplo 1 se le añadieron metanol (2,5 ml) e hidróxido de potasio 2,5 N (5 m), y la mezcla se agitó a 85°C durante 4,5 horas. Después de enfriar, se añadió agua y el producto resultante se llevó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Los

cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar 49 mg (0,12 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 100%.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 13,02 (1H, ancho), 10,23 (1H, s ancho), 7,51 (1H, dd, J = 1,2, 8,8 Hz), 7,38-7,36 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 0,8, 2,6 Hz), 6,57 (2H, s ancho), 4,32 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,11-4,04 (4H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo Comparativo 2

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

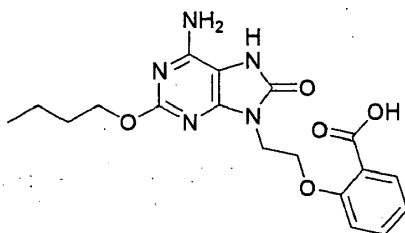


A partir de la 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina 15 mg (0,04 mmoles) obtenida en el Ejemplo 2, se obtuvieron 10 mg (0,03 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1. Rendimiento: 70%.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,43 (1H, ancho), 9,93 (1H, s), 7,22-7,20 (1H, m), 6,81-7,78 (3H, m), 6,45 (2H, ancho), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,50 (2H, s), 1,65-1,60 (2H, m), 1,39-1,35 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo Comparativo 3

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina

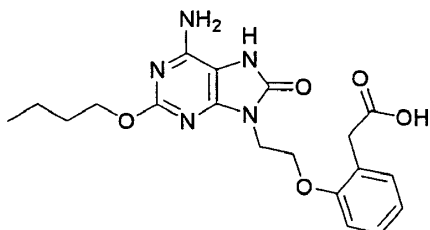


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,46 (1H, ancho), 10,03 (1H, s ancho), 7,61 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,49 (2H, s ancho), 4,33 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,64-1,59 (2H, m), 1,39-1,34 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo Comparativo 4

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

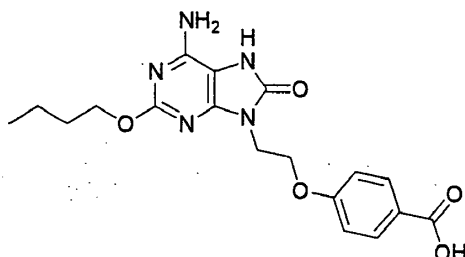


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,17 (1H, ancho), 10,35 (1H, ancho), 7,16-7,14 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,58 (2H, s ancho), 4,21 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,40 (2H, s), 1,65-1,60 (2H, m), 1,39-1,35 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo Comparativo 5

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina



5

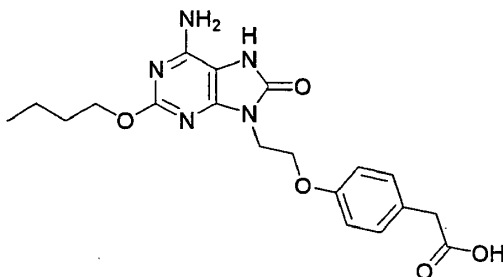
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,62 (1H, ancho), 9,47 (1H, s ancho), 7,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,35 (2H, s ancho), 4,36 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,11-4,08 (4H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,37-1,32 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

10

Ejemplo Comparativo 6

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina



15

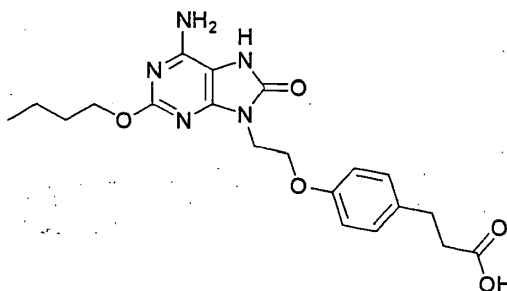
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,25 (2H, ancho), 9,97 (1H, ancho), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,44 (2H, s ancho), 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,45 (2H, s), 1,65-1,60 (2H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20

Ejemplo Comparativo 7

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-hidroxicarboniletíl)fenoxi]etil]adenina



25

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

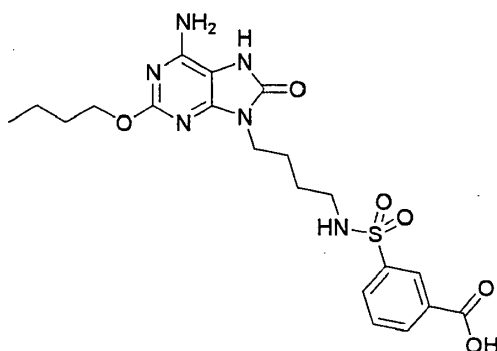
RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,12 (1H, ancho), 10,03 (1H, s ancho), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,22 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,64-1,59 (2H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

30

Ejemplo Comparativo 8

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilbencenosulfonamida)butil]adenina

35



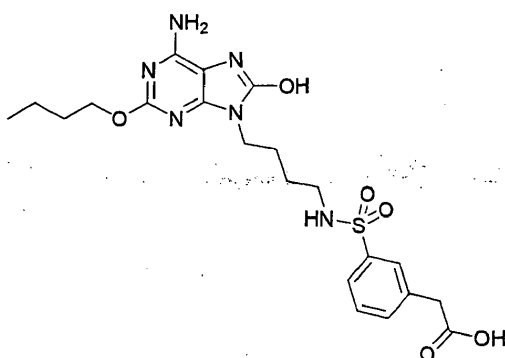
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 13,59 (1H, ancho), 10,06 (1H, s ancho), 8,29 (1H, dd, J = 1,4, 1,7 Hz), 8,13 (1H, ddd, J = 1,3, 1,4, 7,9 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 1,3, 1,7, 7,9 Hz), 7,71 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,47 (2H, s ancho), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,75 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,63-1,58 (4H, m), 1,38-1,32 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo Comparativo 9

10

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamida)butil]adenina



15 A la 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-cianometilbencenosulfonamida)butil]adenina (190 mg, 0,4 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 25 se le añadieron metanol (3 ml) e hidróxido de potasio 3,7 N (3 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. El producto resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se disolvió en hidróxido de sodio 1 N y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se ajustó a pH 5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 145 mg (0,3 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 73%.

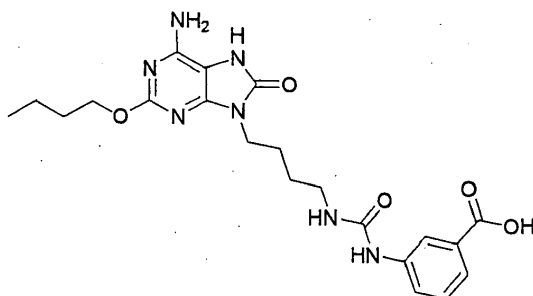
20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,48 (1H, s ancho), 9,98 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,64-7,62 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,50-7,48 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,48 (2H, s ancho), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,69 (2H, s ancho), 3,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,75 (2H, dt, J = 5,9, 6,6 Hz), 1,65-1,58 (4H, m), 1,40-1,36 (2H, m), 1,35-1,29 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

25

Ejemplo Comparativo 10

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina

30

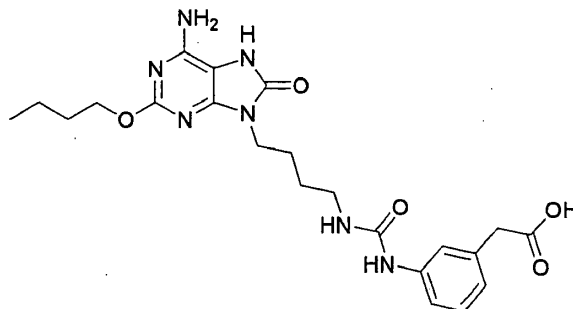


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,82(1H, s ancho), 9,86 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,01 (1H, dd, $J = 1,5, 2,2$ Hz), 7,57 (1H, ddd, $J = 1,0, 2,2, 8,2$ Hz), 7,45 (1H, ddd, $J = 1,0, 1,5, 7,6$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 7,6, 8,2$ Hz), 6,41 (2H, s ancho), 6,16 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,10 (2H, dt, $J = 5,7, 6,6$ Hz), 1,70-1,64 (2H, m), 1,64-1,59 (2H, m), 1,44-1,37 (2H, m), 1,39-1,33 (2H, m), 0,88 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo Comparativo 11

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina

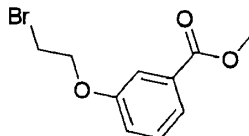


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,29 (1H, ancho), 9,90 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,25 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 7,5, 8,2$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,41 (2H, s ancho), 6,10 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,46 (2H, s), 3,08 (2H, dt, $J = 5,7, 6,6$ Hz), 1,68-1,59 (4H, m), 1,42-1,35 (4H, m), 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de 3-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo

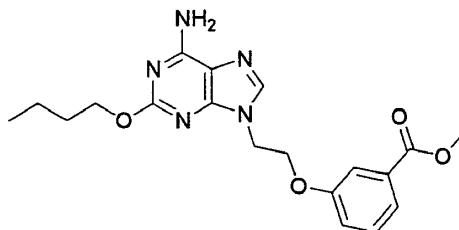


A una solución de 3-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g, 13,1 mmoles) en acetona (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3,18 g, 23,0 mmoles) y 1,2-dibromoetano (6,4 ml, 74,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 85°C durante 24 horas. Después de enfriar, el producto resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 75 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1,79 g (6,9 mmoles) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 53%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,67 (1H, dt, $J = 1,5, 7,8$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,15-7,13 (1H, m), 4,34 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,66(2H, t, $J = 6,2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 2

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina



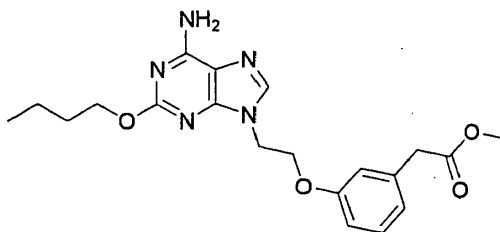
A 2-butoxiadenina (727 mg, 3,5 mmoles) y carbonato de potasio (727 mg, 5,3 mmoles) se les añadió DMF (35 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. A continuación se añadió a esto una solución de 3-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 (1,0 g, 3,9 mmoles) en DMF (2 ml) enfriando

con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y al residuo se le añadió agua. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar, en forma de cristales de color blanco, 1,1 g (2,9 mmoles) del compuesto del título. Rendimiento: 81%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (1H, s), 7,65 (1H, dt, $J = 1,5, 8,0$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 7,31 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,07 (1H, ddd, $J = 0,9, 2,6, 8,0$ Hz), 5,88 (2H, ancho), 4,53 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,33 (4H, m), 3,90 (3H, s), 1,83-1,73 (2H, m), 1,53-1,47 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

10 Ejemplo de Referencia 3

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]-adenina



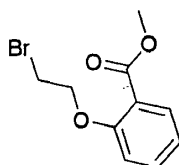
15 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (150 mg, 4,0 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina (540 mg, 1,4 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 en THF (5 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A esto se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido de filtración a través de un lecho de celite y concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (10 ml), y a esto se le añadió cloruro de tionilo (336 μl , 4,62 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto clorometílico en forma de cristales de color amarillo pálido, 380 mg.

25 A una solución del producto clorometílico (380 mg) en DMF (10 ml) se le añadió cianuro de sodio (99 mg, 2,02 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (7 ml) y una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (7 ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante 3,5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró a presión reducida. Se añadieron a esto metanol (20 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml), seguido de agitación a 90°C durante 3,5 horas. Después de enfriar, el producto resultante se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió agua. La solución se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 160 mg (0,40 mmoles) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 29%.

30 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 7,22 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,80-6,77 (2H, m), 5,51 (2H, s ancho), 4,56 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,31-4,27 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,58 (2H, s), 1,82-1,78 (2H, m), 1,53-1,48 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

45 Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de 2-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo

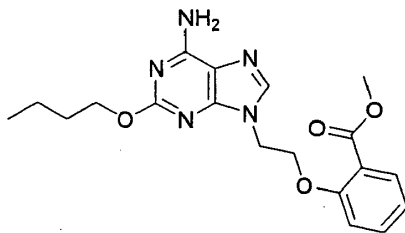


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 1.

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,60 (1H, dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 7,46-7,44 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 6,97 (1H, dt, 0,6, 8,3 Hz), 4,36 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,68 (2H, t, $J = 6,5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina



5

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2.

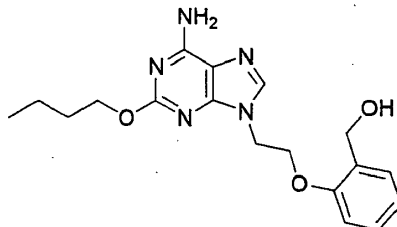
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,01 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J = 1,8, 7,7$ Hz), 7,51-7,50 (1H, m), 7,19 (2H, s ancho), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,02-7,00 (1H, m), 4,47-4,42 (2H, m), 4,38-4,34 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,73 (3H, s), 1,67-1,76 (2H, m), 1,41-1,38 (2H, m), 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

10

Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-hidroximetilfenoxi)etil]adenina

15



20

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (74 mg, 1,9 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina (500 mg, 1,4 mmoles) obtenida mediante el Ejemplo de Referencia 5 en THF (2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido de filtración a través de un lecho de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 500 mg (1,4 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 99 %.

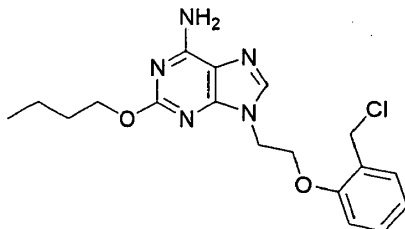
25

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (2H, s ancho), 7,15-7,13 (1H, m), 6,94-6,92 (1H, m), 6,91-6,89 (1H, m), 4,96 (1H, t, 4,9 Hz), 4,44 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,33 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,29 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,67-1,62 (2H, m), 1,41-1,37 (2H, m), 0,92 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 7

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-clorometilfenoxi)etil]adenina

30



35

A una solución de 2-butoxi-9-[2-(2-hidroximetilfenoxi)etil]adenina (500ml, 1,4 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 en cloroformo (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (510 μ l, 7,0 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Al producto resultante se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido de dilución con agua y extracción con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 529 mg (1,3 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40

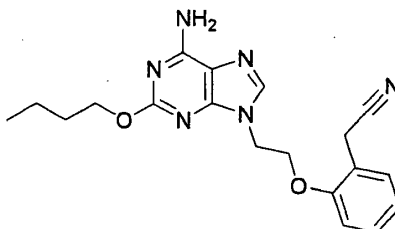
Rendimiento: 93 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,07 (1H, s), 7,33-7,31 (4H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,50-4,48 (2H, m), 4,38-4,36 (2H, m), 4,21 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,69-1,64 (2H, m), 1,45-1,40 (2H, m), 0,92 (3H, t, $J =$

7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 8

5 Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-cianometilfenoxi)etil]adenina

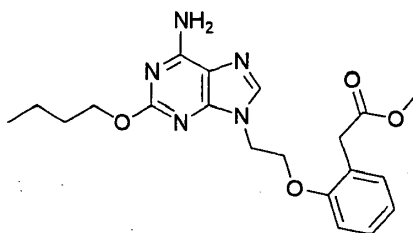


10 A una solución de 2-butoxi-9-[2-(2-clorometilfenoxi)etil]adenina (529 mg, 1,3 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 en DMF (14 ml) se le añadió cianuro de sodio (207 mg, 4,2 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadió cloruro de amonio saturado y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la solución se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina acuosa, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 436 mg (1,2 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 84%.

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,32 (1H, s), 7,32-7,30 (2H, m), 7,20 (2H, ancho), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,97 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,47 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,36(2H, t, J = 5,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,73 (2H, s), 1,69-1,64 (2H, m), 1,45-1,40 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20 Ejemplo de Referencia 9

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

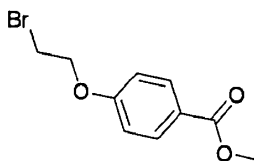


25 A la 2-butoxi-9-[2-(2-cianometilfenoxi)etil]adenina (436 mg, 1,2 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 8 se le añadieron metanol (12 ml) y una solución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (12 ml), y la mezcla se calentó a 95°C durante 6,5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se añadieron a esto metanol (15 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 75°C durante 5 horas. Después de enfriar, el producto resultante se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el metanol se retiró mediante destilación. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 384 mg (1,0 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 81%.

35 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,01 (1H, s), 7,22-7,20 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 1,6, 7,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,88 (1H, dt, J = 0,8, 7,4 Hz), 4,41 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,28(2H, t, J = 5,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,53 (3H, s), 3,50 (2H, s), 1,69-1,64 (2H, m), 1,42-1,37 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 10

40 Síntesis de 4-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo



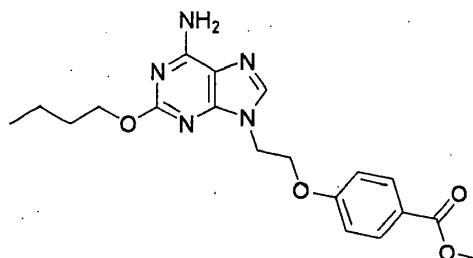
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 1.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0), 4,35 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,89 (3H, s), 3,66 (2H, t, J =

6,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 11

5 Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(4-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina



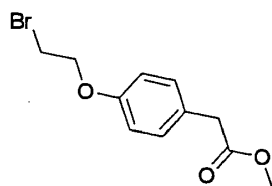
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,84 (2H, s ancho), 4,54 (2H, m), 4,38-4,34 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,73 (3H, s), 1,67-1,76 (2H, m), 1,41-1,38 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 12

15

Síntesis de 4-(2-bromoetoxi)fenilacetato de metilo



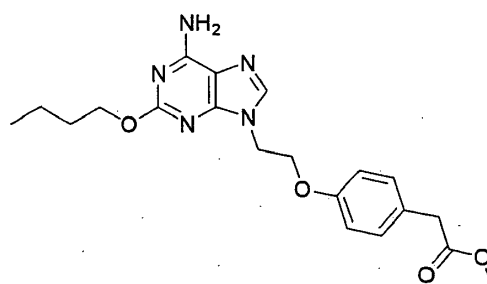
20 El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,59 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 13

25

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

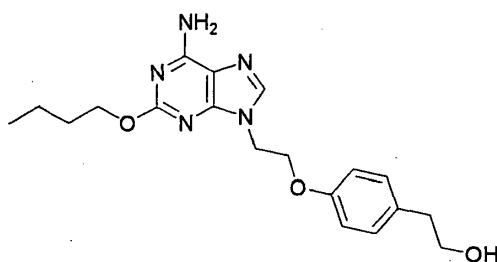


30 El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,96 (1H, s), 7,18 (2H, s ancho), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,42 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,32 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,58 (5H, s), 1,68-1,63 (2H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

35 Ejemplo de Referencia 14

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil]adenina

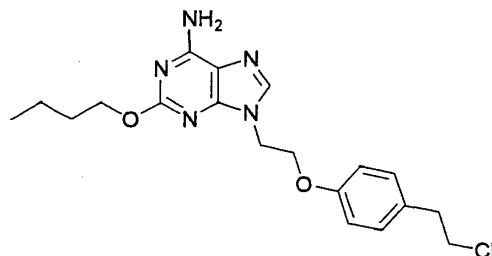


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 6.

5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,95 (1H, s), 7,18 (2H, s ancho), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,58 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,51 (2H, dt, J = 5,3, 7,2 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,67-1,62 (2H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 15

10 Síntesis de 2-butoxi-9-[2-[4-(2-cloroetil)fenoxi]etil]adenina

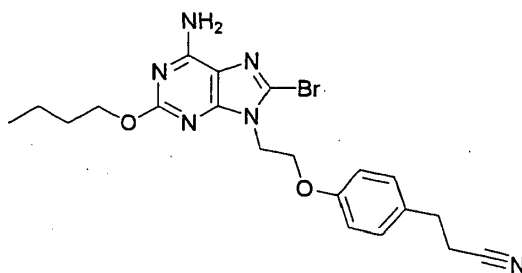


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 7.

15 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,05 (1H, s), 7,43 (2H, ancho), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,32 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,69-1,64 (2H, m), 1,43-1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 16

20 Síntesis de 2-butoxi-8-bromo-9-[2-[4-(2-cianoetil)fenoxi]etil]adenina



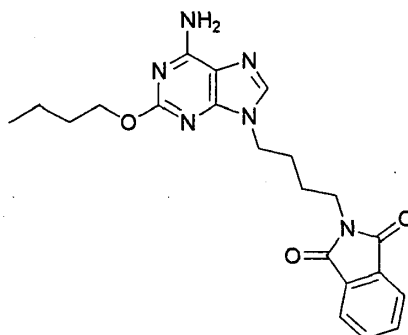
25 A una solución de 2-butoxi-9-[2-[4-(2-cloroetil)fenoxi]etil]adenina (985 mg, 2,6 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 15 en DMF (20 ml) se le añadió cianuro de sodio (3085 mg, 7,9 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 50°C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al producto resultante y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto cianico. A una solución del producto cianico obtenido en cloroformo (25 ml) se le añadieron acetato de sodio (653 mg, 3,6 mmoles) y bromo (180 μ l, 3,6 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Al producto resultante se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado, seguido de agitación durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en metanol para proporcionar 948 mg (2,1 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido. Rendimiento: 82 %.

35 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,46 (2H, ancho), 4,53 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,31 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,81-1,76 (2H, m),

1,52-1,47 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 17

5 Síntesis de (2-butoxi-9-(4-ftalimidobutil)adenina

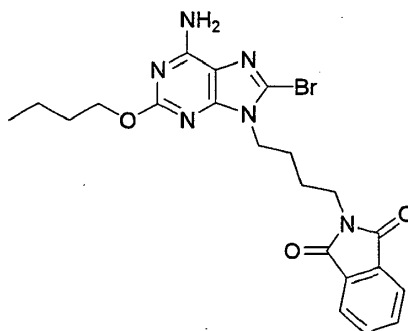


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,90 (1H, s), 7,85-7,84 (4H, m), 7,14 (2H, s ancho), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,79-1,72 (2H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,58-1,52 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 18

15 Síntesis de (2-butoxi-8-bromo-9-(4-ftalimidobutil)adenina

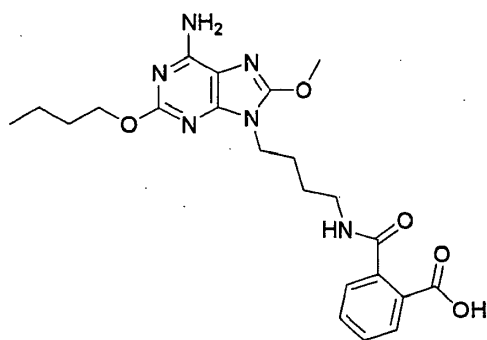


20 A una solución de 2-butoxi-9-(4-ftalimidobutil)adenina (500 mg, 1,2 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 17 en cloroformo (13 ml) se le añadieron acetato de sodio (334 mg, 1,8 mmoles) y bromo (92 μ l, 1,8 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Al producto resultante se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado, seguido de agitación durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar, en forma de un sólido de color amarillo pálido, 575 mg

25 (1,2 mmoles) del compuesto del título. Rendimiento: 96%.
RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 7,84-7,82 (4H, m), 7,35 (2H, s ancho), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,7 Hz), 1,79-1,75 (2H, m), 1,60-1,55 (2H, m), 1,37-1,32 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

30 Ejemplo de Referencia 19

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(2-hidroxicarbonilbenzamida)butil]adenina

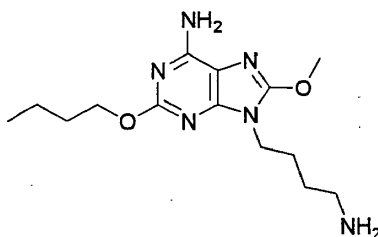


5 A la 2-butoxi-8-bromo-9-(4-ftalimidobutil)adenina (258 mg, 0,53 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 18 se le añadieron metanol (3 ml) e hidróxido de potasio 3 N (3 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. El producto resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 230 mg (0,51 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 95%.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 12,91 (1H, s ancho), 8,33 (1H, s ancho), 7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,80 (2H, s ancho), 4,15 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,05 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,23-3,17 (2H, m), 1,78-1,73 (2H, m), 1,66-1,61 (2H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 20

15 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil)adenina

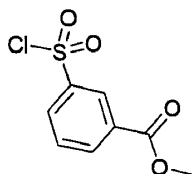


20 A una solución de 2-butoxi-8-metoxi-9-{4-(2-hidroxycarbonilbenzamida)butil}adenina (682 mg, 1,5 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 19 en etanol (20 ml) se le añadió hidrazina (3 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4,5 horas. Después de enfriar, el producto resultante se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida, seguido de adición de agua y extracción con cloroformo (metanol al 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 461 mg (1,5 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 99%.

25 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 6,79 (2H, s ancho), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,73-1,68 (2H, m), 1,67-1,61 (4H, m), 1,43-1,39 (2H, m), 1,28-1,23 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 21

30 Síntesis de cloruro de 3-metoxicarbonilbencenosulfonilo

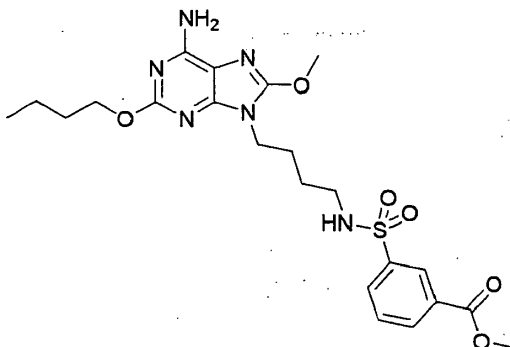


35 A una solución de cloruro de 3-clorocarbonilbencenosulfonilo (5,0 g, 21 mmoles) en THF (100 ml) se le añadió metanol 1,7 ml (42 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de completar la reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 5,14 g (21 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura pálido. Rendimiento: 100%.

40 RMN H^1 (CDCl $_3$) δ 8,70 (1H, dd, J = 1,4, 1,9 Hz), 8,42 (1H, dt, J = 1,4, 7,9 Hz), 8,22 (1H, ddd, J = 1,2, 1,9, 7,9 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,00 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 22

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenosulfonamida)butil]adenina



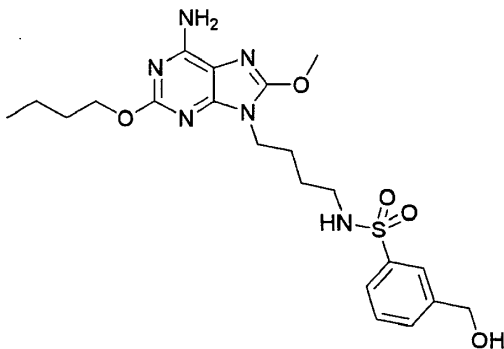
5

A una solución de la 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil)adenina (440 mg, 1,4 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 20 en THF (20 ml) se le añadieron cloruro de 3-clorocarbonilbencenosulfonilo (502 mg, 2,1 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 22 y trietilamina (312 μ l, 2,3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Al producto resultante se le añadió agua, y la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 724 mg (1,4 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 100 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,30 (1H, dd, J = 1,4, 1,7 Hz), 8,15 (1H, ddd, J = 1,3, 1,4, 7,9 Hz), 8,00 (1H, ddd, J = 1,3, 1,7, 7,9 Hz), 7,79 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,81 (2H, s ancho), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,77 (1H, t, J = 6,7 Hz), 2,75 (1H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,65-1,60 (4H, m), 1,42-1,37 (2H, m), 1,27-1,22 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 23

20 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilbencenosulfonamida)butil]adenina

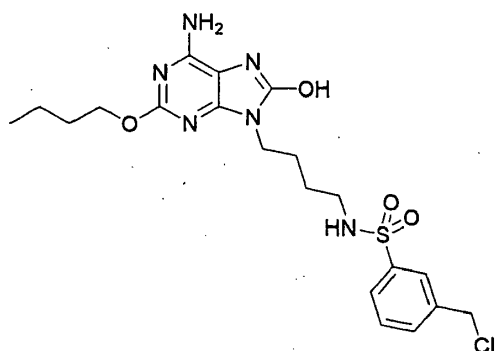


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 6.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,74 (1H, s), 7,61-7,62 (1H, m), 7,57-7,56 (2H, m), 7,53-7,51 (2H, m), 6,78 (2H, s ancho), 5,41 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,56 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (3H, s), 3,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,74 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,67-1,63 (4H, m), 1,40-1,36 (2H, m), 1,31-1,27 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 24

30 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-clorometilbencenosulfonamida)butil]adenina

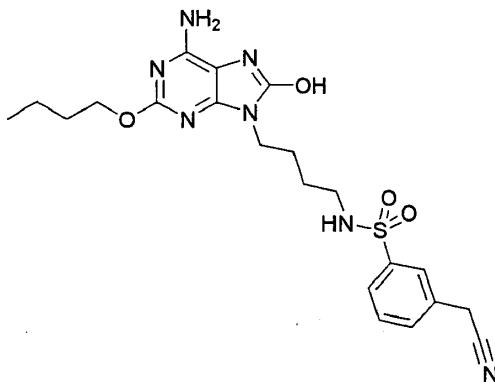


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 7.

- 5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 10,36 (1H, ancho), 7,84 (1H, dd, J = 1,4, 1,7 Hz), 7,67-7,65 (2H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,01 (2H, ancho), 4,86 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,78 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,65-1,61 (4H, m), 1,41-1,36 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 25

- 10 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-cianometilbencenosulfonamida)butil]adenina

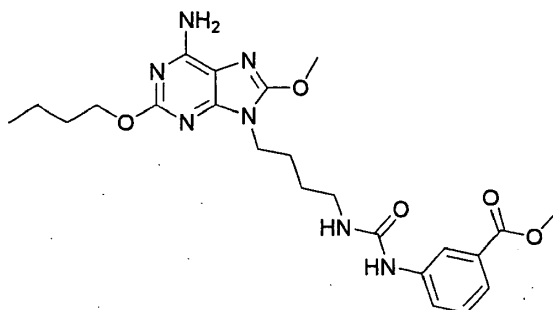


El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8.

- 15 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 9,83 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,72-7,70 (2H, m), 7,59-7,57 (2H, m), 6,40 (2H, ancho), 4,18 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,76 (2H, dt, J = 5,8, 6,6 Hz), 1,66-1,61 (4H, m), 1,38-1,30 (4H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 26

- 20 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilamino-carbonilamino)butil]adenina



- 25 A una solución de 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil)adenina (1143 mg, 3,71 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 20 en THF (37 ml) se le añadió isocianato de 3-metoxicarbonilfenilo (689 mg, 3,9 mmoles) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 1550 mg (2,4 mmoles) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 86 %.

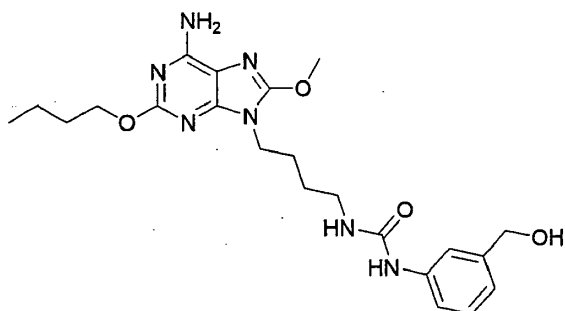
- 30 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,67 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 1,5, 2,2 Hz), 7,57 (1H, ddd, J = 1,0, 2,2, 8,2 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,68 (2H, s ancho), 6,17 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6

Hz), 4,05 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,82 (3H, s), 3,10 (2H, dt, J = 5,7, 6,6 Hz), 1,73-1,66 (2H, m), 1,66-1,59 (2H, m), 1,42-1,35 (4H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 27

5

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina



10 El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 6.
 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8,36 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,6, 8,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78 (2H, s ancho), 6,08 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,11 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,05 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,09 (2H, dt, J = 5,7, 6,6 Hz), 1,72-1,66 (2H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,41-1,35 (4H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

15

Un ejemplo de preparación farmacéutica

Se preparó un aerosol que contenía por cada gramo de aerosol, el compuesto de Ejemplo 9 (0,641 mg, 0,06%), etanol (26,816 mg, 2,68%) y 1,1,1,2-tetrafluoroetano (972,543 mg, 97,25%).

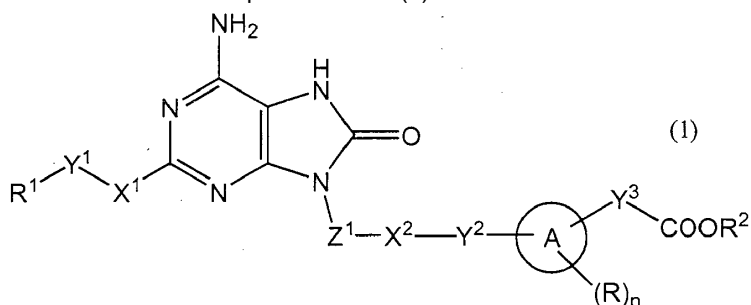
20

Aplicabilidad industrial

25 Mediante la presente invención, se ha hecho posible proporcionar un compuesto de 8-oxoadenina eficaz como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades que incluyen enfermedades alérgicas tales como el asma y la dermatitis atópica, enfermedades virales tales como el herpes y los cánceres. Adicionalmente, el caso en el que el compuesto de la presente invención se aplica externamente (administración tópica) en forma de pulverización, etc., se suprimen los efectos adversos causados por la actividad inductora de interferón y se muestra el fuerte efecto en la región aplicada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 8-oxoadenina mostrado por la fórmula (1):



5 en donde el anillo A representa un anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros, o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre;

R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, o un grupo amino cíclico;

10 n es un número entero de 0 a 2, y cuando n es 2, los R pueden ser iguales o diferentes;

Z¹ representa un grupo alquileo de 1-6 carbonos o un grupo cicloalquileo de 3-8 carbonos, que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

15 X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, NR⁵SO₂ o NR⁵CONR⁶ (en el que R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, en donde los sustituyentes del grupo alquilo, o del grupo cicloalquilo se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico, y un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1-6 carbonos);

20 Y¹, Y² e Y³ representan independientemente un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1-6 carbonos;

X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo), o un enlace sencillo;

25 R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, un grupo alqueno sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquino sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos que tiene 1 ó 2 triples enlaces o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos (en donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alqueno, el grupo alquino y el grupo cicloalquilo se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo aciloxi de 2-10 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico); y

30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alcoxycarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo arilo sustituido o no sustituido de 6-10 carbonos, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno o 0-2 átomos de azufre o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos;

35 y el sustituyente en el grupo arilo, el grupo heteroarilo y el grupo cicloalquilo se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino (en donde cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos),

40 y el grupo amino cíclico significa un grupo amino cíclico saturado de 4-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomo de oxígeno y 0-1 átomo de azufre, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos o un grupo alcoxycarbonilo de 2-5 carbonos,

45 o su sal farmacéuticamente aceptable.

50

2. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X² en la fórmula (1) es NR⁵ en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, en donde los sustituyentes del

grupo alquilo o cicloalquilo se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1-6 carbonos, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada radical alquilo tiene 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico y un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1-6 carbonos.

5 3. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo amino cíclico se selecciona entre un grupo azetidínico, un grupo piperidínico, un grupo piperazínico, un grupo morfolino y grupo tiomorfolino.

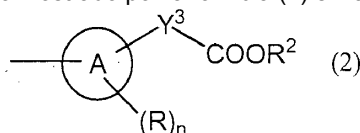
10 4. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y^3 en la fórmula (1) de la reivindicación 1 es un enlace sencillo, metileno o etileno.

15 5. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z^1 en la fórmula (1) de la reivindicación 1 es un grupo alquilenno de cadena lineal de 1-6 carbonos que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo.

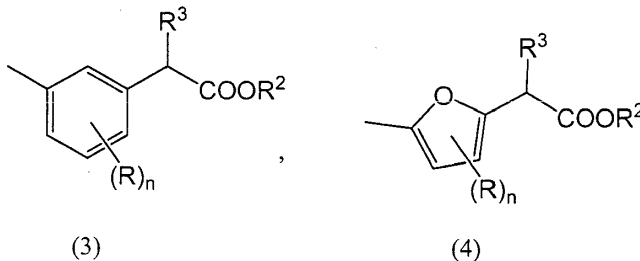
6. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X^1 en la fórmula (1) de la reivindicación 1 es átomo de oxígeno o átomo de azufre.

20 7. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 en la fórmula (1) de la reivindicación 1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi.

25 8. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde un grupo mostrado por la fórmula (2) en la fórmula (1) de la reivindicación 1:



(en donde el anillo A, R, n, Y^3 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1)) es un grupo mostrado por la fórmula (3) o la fórmula (4):



30 en donde R, n y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1), y R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo).

35 9. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^2 es un grupo metilo o un grupo alquilo de 2-6 carbonos sustituido con un grupo dialquilamino o un grupo amino cíclico.

10. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

40 11. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi)etil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxycarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
- 45 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxycarbonilfenoxi)etil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxycarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxycarbonilfenoxi)etil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxycarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-metoxycarboniletil)fenoxi]etil]adenina,
- 50 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilbencenosulfonamido)butil]adenina,
- 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilmetilbencenosulfonamido)butil]adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina,
 [3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,
 5 Ácido [3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}metil)fenil]acético,
 3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoato de metilo,
 Ácido 3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoico,
 4-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-amino}metil)benzoato de metilo,
 Ácido 4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino}metil)benzoico,
 (3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)propil](2-morfolin-4-iletil)amino}metil)fenil)acetato de metilo,
 10 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]-amino}metil)fenil]acetato de metilo,
 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de etilo,
 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etoxi]benzoato de 3-(dimetilamino)propilo,
 3-[4-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}-sulfonil)fenil]propanoato de metilo,
 Ácido 3-[4-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]amino}-sulfonil)fenil]propanoico,
 15 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil)fenil)acetato
 de metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-pirrolidin-1-
 iletil)amino]sulfonil)fenil)acético,
 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-metoxietil)amino]sulfonil)fenil)acetato de
 20 metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-metoxietil)amino]sulfonil)fenil)acético,
 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](metil)amino]sulfonil)fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](metil)amino]sulfonil)fenil)acético,
 25 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino]sulfonil)fenil]acetato de metilo,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino]sulfonil)fenil]acético,
 [3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]sulfonil)-fenil] acetato de metilo,
 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi-2-
 30 metilpropil)amino]sulfonil)fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi-2-
 metilpropil)amino]sulfonil)fenil)acético,
 [3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}-sulfonil)fenil]acetato de metilo,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][(2R)-2,3-
 35 dihidroxipropil]amino]sulfonil)fenil]acetato de metilo,
 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][(2R)-2,3-dihidroxipropil] amino}
 sulfonil)fenil]acético,
 3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino]sulfonil)benzoato de metilo,
 40 Ácido 3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino]sulfonil)benzoico,
 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil)fenil)acetato
 de metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3-morfolin-4-
 45 ilpropil)amino]metil)fenil)acético,
 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-
 dimetilpropil]amino]metil)fenil]acetato de metilo,
 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]
 [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}metil)fenil]acético,
 50 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(2-oxopirrolidin-1-
 il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,
 Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]
 [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acético,
 (3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-morfolin-4-iletil)amino]metil)fenil)acetato de
 55 metilo,
 Ácido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-morfolin-4-
 iletil)amino]metil)fenil)acético,
 (3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil)fenil)acetato
 de metilo,
 60 [3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][2-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino}metil)fenil]acetato
 de metilo,
 (3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio }fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acético,
 (3-({[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]amino}fenil)acetato de metilo,

- 5 (3-[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]fenil)acético,
 [3-[[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]amino]metil]fenil]acetato de metilo,
 Ácido ([3-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)propil]amino]metil]fenil]acético,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acetato de metilo,
 Ácido (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acético,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]sulfonil]fenil]acetato de metilo,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](metil)amino]metil]fenil)acetato de metilo,
 10 Ácido (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](metil)amino]metil]fenil)acético,
 4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-2-hidroxiopropoxi]benzoato de metilo,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]](2-hidroxi)etil]amino]metil]fenil]acetato de
 metilo,
 (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxi)etil]amino]metil]fenil)acetato de
 metilo,
 15 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilfenoxi)etil]adenina,
 20 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-hidroxicarboniletil)fenoxi]etil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamido)butil]adenina,
 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina, y
 25 2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)butil]adenina.

12. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acetato de metilo.

30 13. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, como ingrediente activo.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la composición se va a administrar por vía tópica.

35 15. La composición farmacéutica como se ha descrito en la reivindicación 13, en donde la composición se va a administrar a través de la cavidad nasal, los alvéolos o las vías respiratorias, mediante aireación o inhalación, o a través de la piel.

16. El uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la elaboración de un inmuno-modulador.

40 17. El uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas.

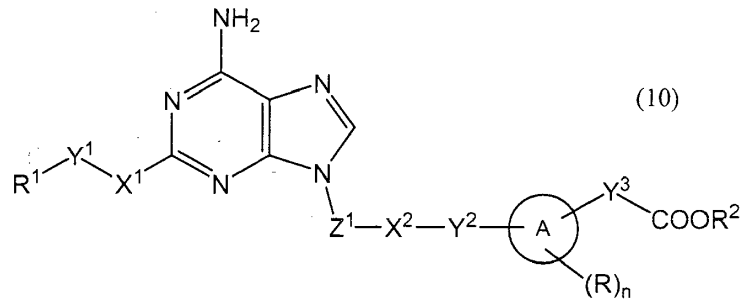
45 18. El uso del compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención del asma, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la dermatosis atópica, el cáncer, una enfermedad viral causada por infección con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VIH o virus del papiloma humano (HPV), infecciones por bacterias o dermatosis.

19. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un inmuno-modulador.

50 20. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades virales, cánceres o enfermedades alérgicas.

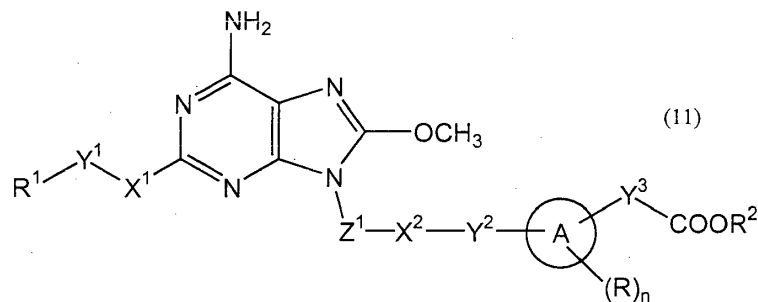
21. El compuesto de 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o la prevención del asma, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la dermatosis atópica, el cáncer, una enfermedad viral causada por infección con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VIH o virus del papiloma humano (HPV), infecciones por bacterias o dermatosis.

5 22. Un compuesto mostrado mediante la fórmula (10):



en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en la reivindicación 1 e Y¹ representa un grupo alquileo de 1-6 carbonos.

23. Un compuesto mostrado mediante la fórmula (11):



10

en donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ se definen como en la reivindicación 1.