

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 785**

51 Int. Cl.:

C07D 321/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011** **E 11793356 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2776414**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de ciclopropano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2016

73 Titular/es:

ARATANA THERAPEUTICS NV (100.0%)
Ambachtenlaan 1
3001 Heverlee, BE

72 Inventor/es:

KISS, ELEONORA;
BLOMSMA, ERWIN;
DE BRUIJN, SERGE y
LITJENS, E.J.N. REMY

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 574 785 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

Procedimiento para preparar derivados de ciclopropano

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de derivados de ciclopropano y a los intermedios obtenidos en dicha preparación.

Antecedentes de la invención

Se sabe que los derivados de ciclopropano tales como 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona tienen una potente actividad antivírica.

Un primer procedimiento para la preparación de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona se divulga en la patente EP0502690. La secuencia de reacción divulgada en estos documentos implica la preparación de (1S,5R)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo a partir de R-(-)-epiclorhidrina y de malonato de dietilo con pureza óptica alta. La transformación posterior a p-toluenosulfonato de (1S,2R)-1,2-bis(benzoiloximetil)ciclopropilmetilo requiere 8 etapas adicionales, incluyendo varias etapas de protección y desprotección. El p-toluenosulfonato de (1S,2R)-1,2-bis(benzoiloximetil)ciclopropilmetilo se acopla después con 2-amino-6-benziloxi-purina. Finalmente, la retirada de todos los grupos protectores hidroxilo da como resultado la formación del producto deseado. En una de las etapas, una función dimetilcetal se usa como grupo protector de diol mientras que transforma la función éster a hidroxilo. Sin embargo, debido a su baja estabilidad, este grupo protector tiene que reemplazarse para la transformación adicional del hidroxilo a un grupo saliente.

En la síntesis de análogos de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona descritos en la patente EP0649840, también se demostró que el uso de función difenilcetal más sólida elimina la necesidad de la sustitución del grupo protector de diol durante la síntesis. De forma similar Tomoyuki Onishi et al. (J; Med. Chem 43(2):278-282) describen la preparación de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona usando intermedios difenilcetalicos. Sin embargo, establecer ese grupo protector requiere el uso de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) altamente tóxica y del difenildiazometano potencialmente explosivo. Además los intermedios difenilcetalicos requieren purificación por cromatografía en columna.

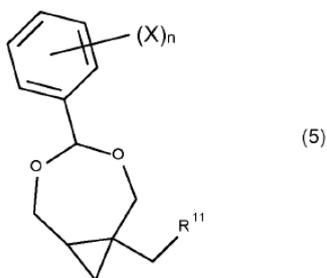
Otro procedimiento para la preparación de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona se divulga en la patente EP0675123. La secuencia de reacción divulgada en estos documentos es similar al procedimiento descrito anteriormente. Específicamente, (1S,5R)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo se prepara a partir de R-(-)-epiclorhidrina y malonato de dietilo con una alta pureza óptica. La función éster se reduce después de forma selectiva a hidroxilo, mientras que el resto de lactona se abre y se vuelve a cerrar. A continuación, el grupo hidroxilo se transforma adicionalmente en un grupo saliente y el compuesto se acopla con 2-amino-6-cloropurina. Finalmente, la hidrólisis del resto de base en guanina y la reducción posterior del anillo de lactona a diol da como resultado la formación del producto deseado.

La síntesis formal de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona, que implica la ciclopropanación intramolecular de un compuesto diazo insaturado derivado de D-ribosa como etapa clave, se describe por Gallos et al. en Tetr. Lett. 2001, 42, 7489.

Por tanto, los procedimientos descritos anteriormente padecen de ciertas desventajas: las vías de síntesis implican varias etapas de protección y de desprotección que consumen mucho tiempo, requieren el uso de productos peligrosos, y/o implican el uso de intermedios con baja estabilidad. En consecuencia, existe una necesidad de procedimientos de síntesis para derivados de ciclopropano tales como 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona, lo que mitiga al menos uno de los problemas mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

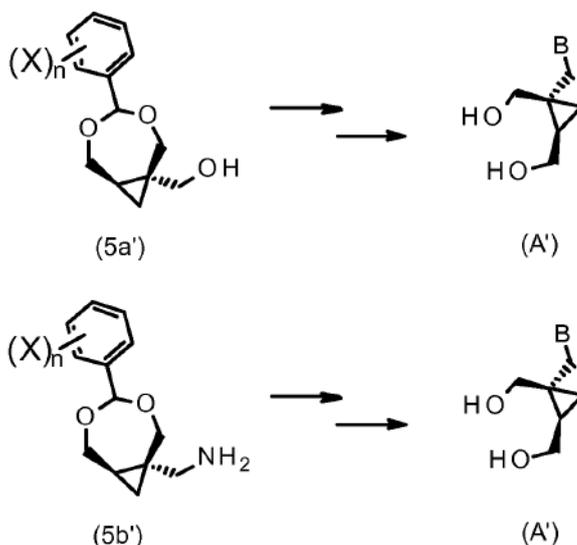
En el presente documento se divulga un procedimiento nuevo y mejorado para la producción de 2-amino-9-[[1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona y compuestos relacionados. Además se divulga un procedimiento que emplea materiales de partida fácilmente disponibles y usa las condiciones de reacción que son fácilmente logrables a escala industrial. El objetivo de la invención es proporcionar intermedios nuevos y útiles, particularmente derivados de (4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il)metanol y/o de (4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il)metanamina, que se representan por el compuesto de fórmula (5), o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo,



en la que n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o amino; y R¹¹ es hidroxilo o amino.

5 Los autores de la invención han descubierto que usando una función fenilacetetal como un grupo protector de diol, no hay necesidad de reemplazar el grupo protector de diol durante la síntesis de, por ejemplo, 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiacetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona. Además, los autores de la invención han descubierto que establecer ese grupo protector demostró ser un procedimiento estereoselectivo en el que el estereoisómero principal se pudo aislar fácilmente por cristalización. De hecho, [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol y derivados del mismo demostraron ser intermedios sintéticos muy útiles que se pueden aislar fácilmente y almacenar debido a su propiedad altamente cristalina.

10 De forma importante, los compuestos de fórmula (5) se pueden usar como un precursor en la síntesis de varios análogos de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiacetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (5a') o (5b') se pueden usar como un precursor en la síntesis de varios análogos de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiacetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona de fórmula (A')

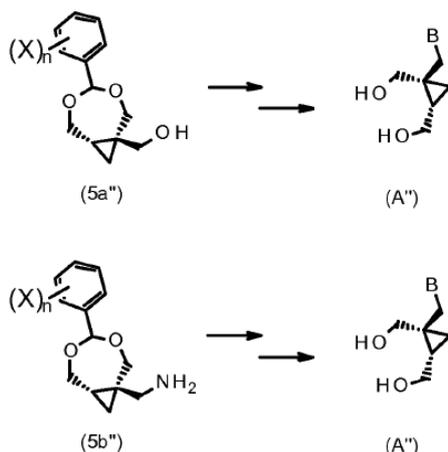


15 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR¹R², estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, nitro, formamido, -NH¹⁸, u OR⁷; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀, R¹⁸ se selecciona de arilo C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, haloalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, o aril C₆₋₁₀alquiloxycarbonilo C₁₋₆; y

R¹ se selecciona de hidrógeno, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆;

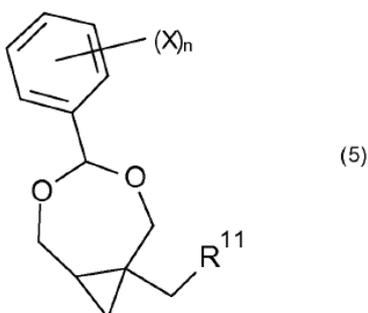
20 R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆.

25 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (5a'') o (5b'') se pueden usar en la síntesis de varios otros análogos 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiacetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona de fórmula (A'')

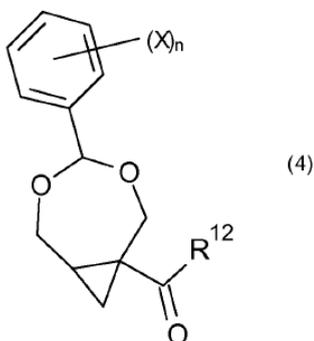


En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (5) como se describe anteriormente en el presente documento, o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (5) o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo,



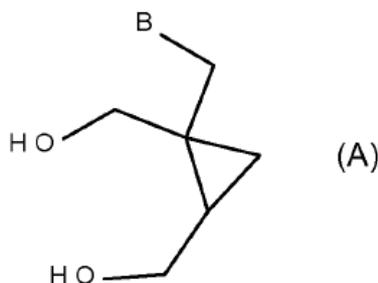
en la que n , X y R^{11} tienen el mismo significado que el que se define en el presente documento, comprendiendo la etapa de transformar el resto $-COR^{12}$ de un compuesto de fórmula (4);



10

en la que R^{12} es $-OR^3$ o amino y R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del derivado de ciclopropano de fórmula (5) para la preparación de un derivado de ciclopropano de fórmula (A)



5 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NH^{18}$, u OR^7 ; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un $C=O$, en la que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de arilo C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y

R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ; y

10 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

Se divulgan en el presente documento procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (A).

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se describirá con respecto a modos de realización particulares pero la invención no está limitada a los mismos sino solo por las reivindicaciones. Cualesquiera signos de referencia en las reivindicaciones no deben interpretarse como limitantes del alcance de la misma.

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen tanto referencias en singular como en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

20 Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto de" como se usan en el presente documento son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene" y son inclusivos o abiertos y no excluyen otros miembros, elementos o etapas de procedimientos. Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto de" también incluyen el término "que consiste en".

25 Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico, a menos que se especifique. Se ha de entender que los términos usados de este modo son intercambiables en circunstancias apropiadas y que los modos de realización de la invención descrita en el presente documento pueden funcionar en secuencias diferentes de las descritas o ilustradas en el presente documento.

30 El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, se pretende que englobe variaciones de $\pm 10\%$ o menos, preferentemente $\pm 5\%$ o menos, más preferentemente $\pm 1\%$ o menos y aún más preferentemente $\pm 0,1\%$ o menos y a partir del valor especificado, en la medida en que tales variaciones son apropiadas para actuar en la invención divulgada. Se debe entender que el valor al que el modificador "aproximadamente" se refiere por sí mismo se divulga también específica y preferentemente.

35 La enumeración de intervalos numéricos por criterios de valoración incluye todos los números y las fracciones subsumidos dentro de los intervalos respectivos, así como los criterios de valoración enumerados.

A menos que se indique expresamente lo contrario, cada uno de los siguientes términos tiene el significado indicado: El término "acilo" se refiere a un radical formado por la retirada de los grupos hidroxilo de un ácido carboxílico (es decir, $RC(=O)-$). Los grupos acilo incluyen acetilo, formilo y propionilo, siendo acetilo el más preferido.

El término "carbonilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo $-C(=O)-$.

40 El término "alquilo C_{1-6} ", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que varía de 1 a 6. En general, los grupos alquilo comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales, o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Cuando un subíndice se usa en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto,

por ejemplo, alquilo C₁₋₄ quiere decir un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y sus isómeros de cadena, hexilo y sus isómeros de cadena.

5 El término "alqueno C₂₋₆" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal, o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alqueno preferentes comprenden por tanto entre 2 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros de cadena, 2-hexenilo y sus isómeros de cadena, 2,4-pentadienilo y similares.

10 El término "alquino C₂₋₆" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal, o ramificado, que comprende uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino preferentes comprenden por tanto entre 2 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquino C₂₋₆ incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros de cadena, 2-hexinilo y sus isómeros de cadena y similares.

15 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₈", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "arilo C₆₋₁₀", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático, poliinsaturado que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos condensados juntos (por ejemplo naftaleno), o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 6 a 10 átomos; en los que al menos un anillo es aromático. Anillos arílicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Arilo puede estar sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, ariloxi, alcoxi, heteroalquilo, carbamilo, haloalquilo, metilendioxi, heteroariloxi, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de arilo C₆₋₁₀ incluyen fenilo, naftilo, indanilo, o 25 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo. Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo que sigue a otro término, como en "hidroxialquilo," esto pretende hacer referencia a un grupo alquilo, según se define anteriormente, que está sustituido con uno o dos (preferentemente uno) sustituyente(s) seleccionado(s) del otro grupo específicamente nombrado, también según se define en el presente documento. El término "hidroxialquilo" por lo tanto se refiere a un grupo -R^a-OH en el que R^a es alquilo según se define en el presente documento. El término "alcoxi C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₆" como se 30 usa en el presente documento se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^d en la que R^d es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitantes de alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para unirse a otros dos grupos. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), metilmetileno (-CH(CH₃)-), 1-metil-etileno (-CH(CH₃)-CH₂-), n-propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilpropileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 3-metilpropileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), n-butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilbutileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 4-metilbutileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), pentileno y sus isómeros de cadena, hexileno y sus isómeros de cadena. El término "aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, significa un alquilo C₁₋₆ 40 según se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un arilo C₆₋₁₀ según se define en el presente documento. Los ejemplos de radicales aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₆ incluyen bencilo, fenetilo, dibencilmetilo, metilfenilmetilo, 3-(2-naftil)-butilo y similares.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquil C₁₋₆arileno C₆₋₁₀", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo arilo C₆₋₁₀ según se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un alquilo C₁₋₆ según se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un birradical hidrocarbilo homocíclico saturado de fórmula C_nH_{2n-2}. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,1-ciclopentileno, o ciclohexileno. El término "aminoalquilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -R^jNR^kR' 50 en el que R^j es alquilo C₁₋₆, R^k es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ según se define en el presente documento y R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ según se define en el presente documento.

55 El término "éter alquílico C₁₋₆" también referido como "alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a dos R^b, en el que R^b es alcoxi C₁₋₆ según se define a continuación.

El término "éter alquénico C₂₋₆" también referido como "alqueno C₁₋₆alquilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alqueno C₁₋₆ sustituido con uno a dos R^e, en el que R^e es alqueno C₁₋₆.

"Halo" o "halógeno" es flúoro, cloro, bromo o yodo;

El término "alquilsulfinilo C₁₋₆", "arilsulfinilo C₆₋₁₀" o "aril C₆₋₁₀ alquilenosulfinilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -S(O)R^x, en el que R^x es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀alquileno C₁₋₆, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfinilo C₁₋₆ es metilsulfinilo.

5 El término "alquilsulfonilo C₁₋₆", "arilsulfonilo C₆₋₁₀" o "aril C₆₋₁₀ alquilenosulfonilo C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -S(O)R^y, en el que R^y es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀alquileno C₁₋₆, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfonilo C₁₋₆ es metilsulfonilo.

10 El término "alquiltio C₁₋₆", "ariltio C₆₋₁₀" o "aril C₆₋₁₀alquiltio C₁₋₆", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -SR^w, en el que R^w es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀alquileno C₁₋₆, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de alquiltio C₁₋₆ adecuados incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

El término "alquilsulfonato C₁₋₆", "arilsulfonato C₆₋₁₀" o "haloalquilsulfonato C₁₋₄", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -S(=O)₂-O-R^v, en el que R^v es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₃, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfonato C₁₋₆ es metilsulfonato. Los ejemplos de haloalquilsulfonato C₁₋₄ son nonafluorobutanosulfonato (nonaflato) y trifluorometanosulfonato (triflato).

15 El término "alquifosfonato C₁₋₆" o "arilfosfonato C₆₋₁₀", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -OP(=O)(OR^l)(OR^u), en el que R^l y R^u son alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀, respectivamente. Preferentemente, R^l y R^u son idénticos. Un ejemplo de alquifosfonato C₁₋₆ es dietilfosfonato.

El término "formamido" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -NH-C(=O)-H.

El término "amino" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a -NH₂.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales veterinariamente aceptables" como se usan en el presente documento quiere decir las formas de sales de adición no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula son capaces de formar y que se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica de tales compuestos con una base o ácido apropiados. Las sales de adición de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente o posteriormente están destinadas a comprender las formas de sales de adición de ácidos y de bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (A) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos de halógenos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre. Los compuestos de fórmula (A) que contienen protón ácido se pueden convertir en sus formas de sales de adición de metal no tóxicas o de adición de amina no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa la forma de sal se puede convertir por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

45 Sin embargo, las sales de ácidos y bases que son no fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean o no derivados de un ácido o de una base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

50 El término "isómeros" como se usa en el presente documento quiere decir todas las formas isómeras posibles, incluyendo formas tautómeras, que los compuestos de fórmula (A), (A'), (A''), (1) a (8) o (1') a (8') pueden poseer. A menos que se establezca de otro modo, la designación química estándar se refiere a todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, incluyendo todos los diastereómeros y enantiómeros (puesto que los compuestos descritos en el presente documento pueden tener al menos un centro quiral) de la estructura molecular básica. Más en particular, a menos que se indique lo contrario, los centros estereogénicos pueden tener la configuración -R- o -S-, y los sustituyentes pueden tener configuración cis o configuración trans.

55 Formas isómeras puras de dichos compuestos se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantiómeras o formas diastereómeras de la misma estructura molecular básica. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" o "quiralmente puro" se refiere a compuestos que tienen un exceso estereoisómero de al menos aproximadamente un 80 % (es decir al menos el 90 % de un isómero y como máximo un 10 % de los otros posibles isómeros), preferentemente al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 94 % y lo más preferentemente al menos el 97 %. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deberían

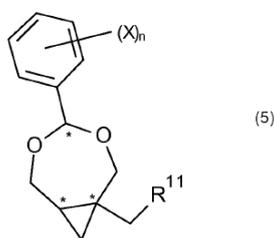
entenderse de una forma similar, teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico, de la mezcla en cuestión. Consecuentemente, si una mezcla de enantiómeros se obtiene durante cualquiera de los siguientes procedimientos de preparación, se puede separar por cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral adecuada. Fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular derivados de celulosa o de amilosa. Polisacáridos comercialmente disponibles basados en fases estacionarias quirales son ChiralCel™ CA, OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ y OK y Chiralpak AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes apropiados o las fases móviles apropiadas para usar en combinación con dichas fases estacionarias quirales polisacáridicas son hexano y similares, modificadas con un alcohol tal como etanol, isopropanol y similares. Los términos *cis* y *trans* se usan en el presente documento de acuerdo con la nomenclatura de resúmenes químicos y se refiere a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando mientras procedimientos bien conocidos tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X.

Los expertos en la técnica también reconocen que los compuestos de la invención pueden existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo de, entre otras cosas, el pH de su entorno. Aunque las fórmulas estructurales proporcionadas en el presente documento representan el compuesto en uno solo de los varios estados de protonación posibles, se entenderá que estas estructuras son solo ilustrativas y que la invención no está limitada a estado de protonación particular alguno, cualquiera y todas las formas protonadas de los compuestos se pretende que entren dentro del alcance de la invención.

Todos los documentos citados en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. A menos que se defina de otro modo, todos los términos usados en divulgar la invención, incluyendo términos técnicos y científicos, tienen el significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Por medio de guía adicional, las definiciones para los términos usados en la descripción se incluyen para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención. Los términos o definiciones usadas en el presente documento se proporcionan únicamente para ayudar en la comprensión de la invención.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "un modo de realización" significa que un rasgo, estructura o característica concreta descrita en conexión con el modo de realización está incluido en al menos un modo de realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las oraciones "en un modo de realización" en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente al mismo modo de realización, pero pueden. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar en cualquier forma adecuada, como sería evidente para un experto en la técnica a partir de esta divulgación, en uno o más modos de realización. Además, aunque algunos modos de realización descritos en el presente documento incluyen algunas pero no otras características incluidas en otros modos de realización, las combinaciones de características de diferentes modos de realización se pretende que estén dentro del alcance de la invención y formen diferentes modos de realización, como se entenderá por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en las siguientes reivindicaciones, cualquiera de los modos de realización reivindicados se puede usar en cualquier combinación.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (5):



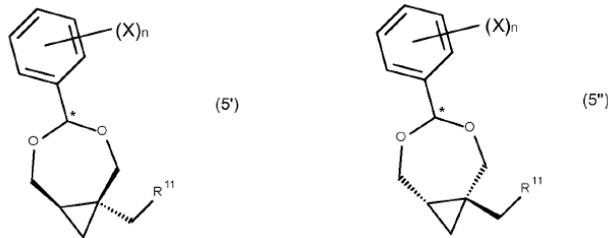
o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo,

en el que n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o amino; y R^{11} es hidroxilo o amino.

En modos de realización particulares, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En modos de realización preferidos, n es 0, 1 o 2, preferentemente 0 o 1. En algunos modos de realización, n es 0, 1 o 2, y X se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o amino. En determinados modos de realización, n es 0.

En la fórmula (5), "*" indica un centro estereogénico. Estereoisómeros específicos (configuración R o configuración S) de los compuestos de fórmula (A) se refieren a enantiómeros resueltos de los compuestos para uno o más de estos centros estereogénicos particulares. En consecuencia el término "estereoisoméricamente puro" cuando se usa en referencia a los compuestos de fórmula (5), quiere decir que los compuestos de fórmula (5) son estereoquímicamente puros en uno o más de los centros estereogénicos marcados con "*". Si el grupo X contiene un centro estereogénico, esto puede ser de estereoquímica R, S o RS, a menos que se establezca de otro modo.

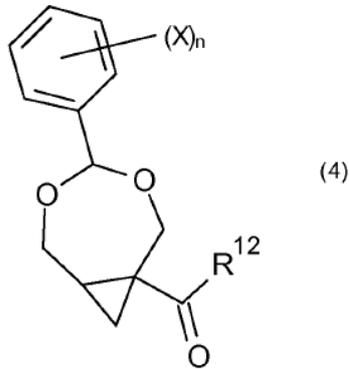
En modos de realización particulares, los compuestos de fórmula (5) de acuerdo con la presente invención son estereoisoméricamente puros. En ciertos modos de realización, el compuesto de fórmula (5) es el compuesto de fórmula (5') o (5''):



5

En la fórmula (5') y (5''), "*" indica un centro estereogénico, que puede ser de esteoquímica R, S o RS.

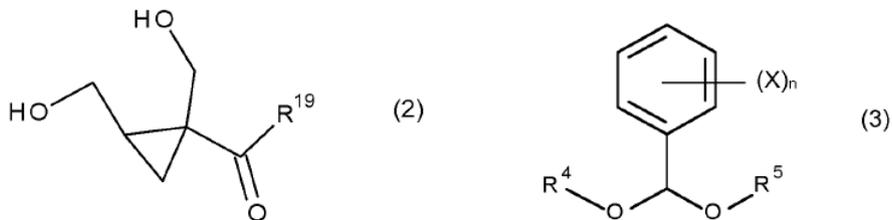
En un aspecto adicional, la presente invención, también engloba un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (5) o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo, que comprende la etapa de la transformación del resto $-COR^{12}$ de un compuesto de fórmula (4) obteniendo así el compuesto de fórmula (5);



10

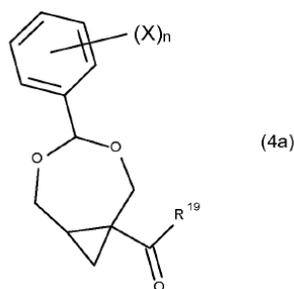
en el que R^{12} es $-OR^3$ o amino y R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

En algunos modos de realización, la preparación de dicho compuesto de fórmula (4) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3):



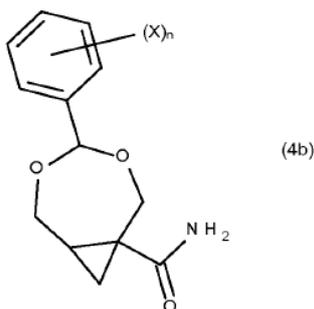
15

obteniendo así un compuesto (4a)



en el que R^{19} es OR^{23} y R^{23} se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloalquil C_{6-10} alquileo C_{1-6} y R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} alquileo $_{1-6}$ o arilo C_{6-10} .

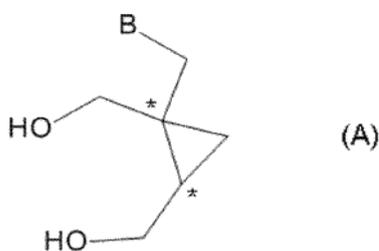
- 5 En otro modo de realización, el procedimiento comprende además la etapa de transformar el resto éster del compuesto (4a) en un resto amida, obteniendo así un compuesto de fórmula (4b)



en la que X y n tienen el mismo significado que se define anteriormente,

- 10 Los compuestos de fórmula (5), (5') o (5'') son particularmente útiles como un precursor en la síntesis de compuestos de fórmula (A), (A') o (A'') como se describe a continuación.

En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (5), (5') o (5'') en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A):



- 15 o un tautómero, un racemato, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo, en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NH^{18}$, u OR^7 ; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en la que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y
- 20

R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} ;

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} .

- 25 En modos de realización particulares, R^{18} se selecciona de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metilcarbonilo, bencilo y trifenilmetilo.

5 En modos de realización particulares, B representa purinilo o un derivado de purinilo unido preferentemente por medio de la posición 9 del anillo de purina, un pirimidilo o un derivado pirimidilo o análogos aza y/o deaza de los mismos. En análogos aza, al menos un carbono en B se reemplaza por nitrógeno; en análogos deaza, al menos un nitrógeno en B se reemplaza por carbono. Las combinaciones de dichos reemplazos también se incluyen en el alcance de la invención.

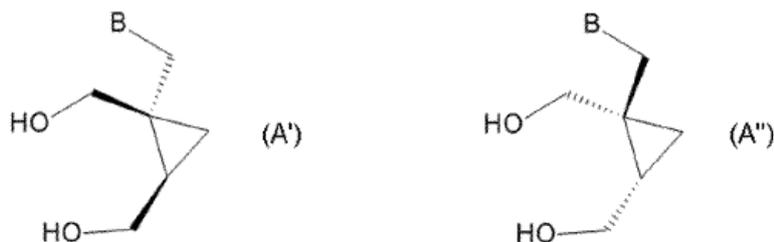
Derivados de purinilo preferidos son adenilo, guanilo, 2-amino-6-cloropurinilo, 2-aminopurinilo, 2,6-diaminopurinilo, xantilo o hipoxantilo. Derivados de pirimidinilo preferentes son timinilo, uracililo y citosinilo. En consecuencia, en modos de realización particulares, B se selecciona del grupo que comprende adenilo, guanilo, 2-amino-6-cloropurinilo, 2-aminopurinilo, 2,6-diaminopurinilo, xantilo o hipoxantilo, pirimidilo, timinilo, uracililo y citosinilo.

10 En determinados modos de realización, B representa 2-amino-6-cloropurinilo o guanilo.

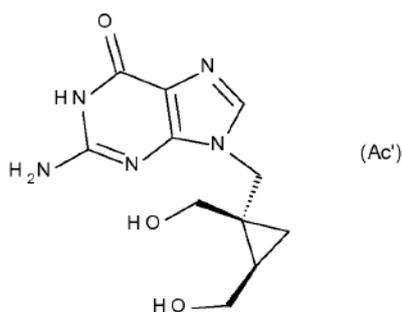
Los compuestos de la fórmula (A) pueden existir en ambas formas no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende compuesto (A) de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

15 En la fórmula (A), "*" indica un centro estereogénico. Estereoisómeros específicos (configuración R o S de un determinado centro estereogénico) de los compuestos de fórmula (A) se refieren a enantiómeros resueltos de los compuestos para estos centros estereogénicos particulares. En consecuencia el término "estereoisoméricamente puro" cuando se usa en referencia a los compuestos de fórmula (A), quiere decir que los compuestos de fórmula (A) son estereoquímicamente puros en los centros estereogénicos marcados con "*". Si el grupo B contiene un centro estereogénico, esto puede ser de estereoquímica R, S o RS, a menos que se establezca de otro modo.

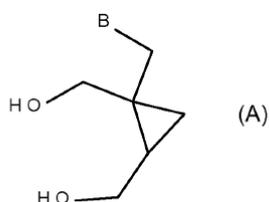
En modos de realización particulares, los compuestos de fórmula (A) de acuerdo con la presente invención son estereoisoméricamente puros. En modos de realización más particulares, el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A''):



25 En modos de realización particulares, el compuesto de fórmula (A) es 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona, representado por la fórmula (Ac').



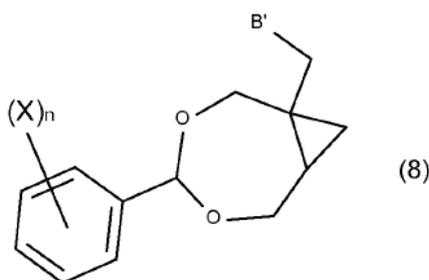
La solicitud describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A),



- o un tautómero, un racemato, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo, en el que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NHR^{18}$ u OR^7 ; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en el que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y

R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} ;

- 10 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} ; comprendiendo la etapa de hidrolizar o reducir un compuesto de fórmula (8);



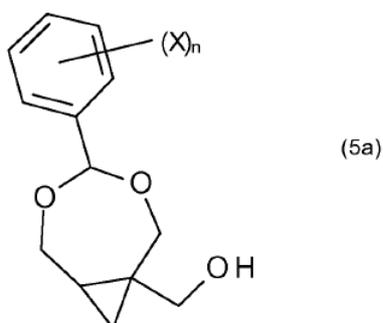
en el que n es un número entero de 0 a 5 y X es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o amino; y

- 15 en el que B' es B o está seleccionado del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NHR^{18}$, $-NR^{24}R^{25}$ o la OR^7 ; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en el que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} , R^{24} y R^{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} ;

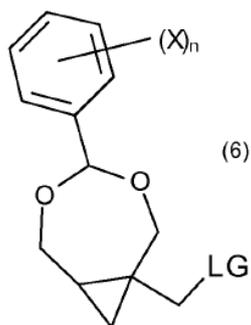
- 25 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileo C_{1-6} .

En algunos modos de realización, dicho compuesto de fórmula (8) se prepara acoplado un compuesto de fórmula (5a) con un compuesto de fórmula $B'-H$,



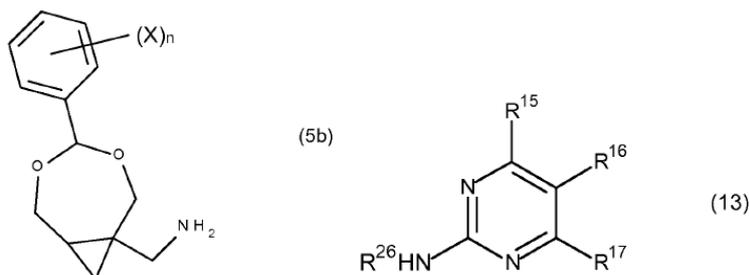
- 30 en la que X y n tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1, B' tiene el mismo significado que se define en el presente documento anteriormente y H es hidrógeno.

En algún modo de realización, antes del compuesto de acoplamiento de fórmula (5a) con el compuesto $B'-H$, el resto hidroxilo del compuesto de fórmula (5) se transforma para obtener un compuesto de fórmula (6):



en el que LG representa un grupo saliente seleccionado de halo, mesilato, tosilato, azida, nosilato, triflato, ciano o imidazolilo.

5 El procedimiento también puede comprender además las etapas de la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5b) con un compuesto de fórmula (13)



10 en el que R^{15} es $-OR^{27}$ o R^{28} , R^{16} se selecciona del grupo que consiste en amino, nitro, formamido y hidrógeno, R^{17} está seleccionado de halo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi C_{1-6} , aril C_{6-10} alquilenoxi C_{1-6} , alquilsulfínilo C_{1-6} , arilsulfínilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilenosulfínilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilenosulfonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilentio C_{1-6} , alquilsulfonato C_{1-6} , arilsulfonato C_{6-10} , haloalquilsulfonato C_{1-4} , alquifosfonato C_{1-6} y arilfosfonato C_{6-10} ;

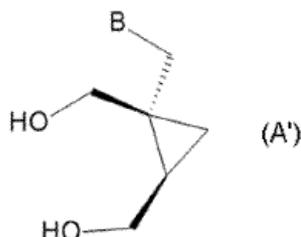
15 R^{27} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} y aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} , R^{28} se selecciona de halo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi C_{1-6} , aril C_{6-10} alquilenoxi C_{1-6} , alquilsulfínilo C_{1-6} , arilsulfínilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilenosulfínililo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilenosulfonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ariltio C_{6-10} , aril C_{6-10} alquilentio C_{1-6} , alquilsulfonato C_{1-6} , arilsulfonato C_{6-10} , haloalquilsulfonato C_{1-4} , alquifosfonato C_{1-6} y arilfosfonato C_{6-10} ; y

R^{26} se selecciona de, hidrógeno, aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} o COR^{30} , en el que R^{30} se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxi, o aril C_{6-10} alquiloxi C_{1-6} .

20 En algunos modos de realización, el compuesto (5a) o (5b) se puede preparar usando un procedimiento como se describe en el presente documento anteriormente para preparar el compuesto de fórmula (5).

El procedimiento puede comprender además la etapa de cristalizar y purificar dicho compuesto de fórmula (5a) o (5b).

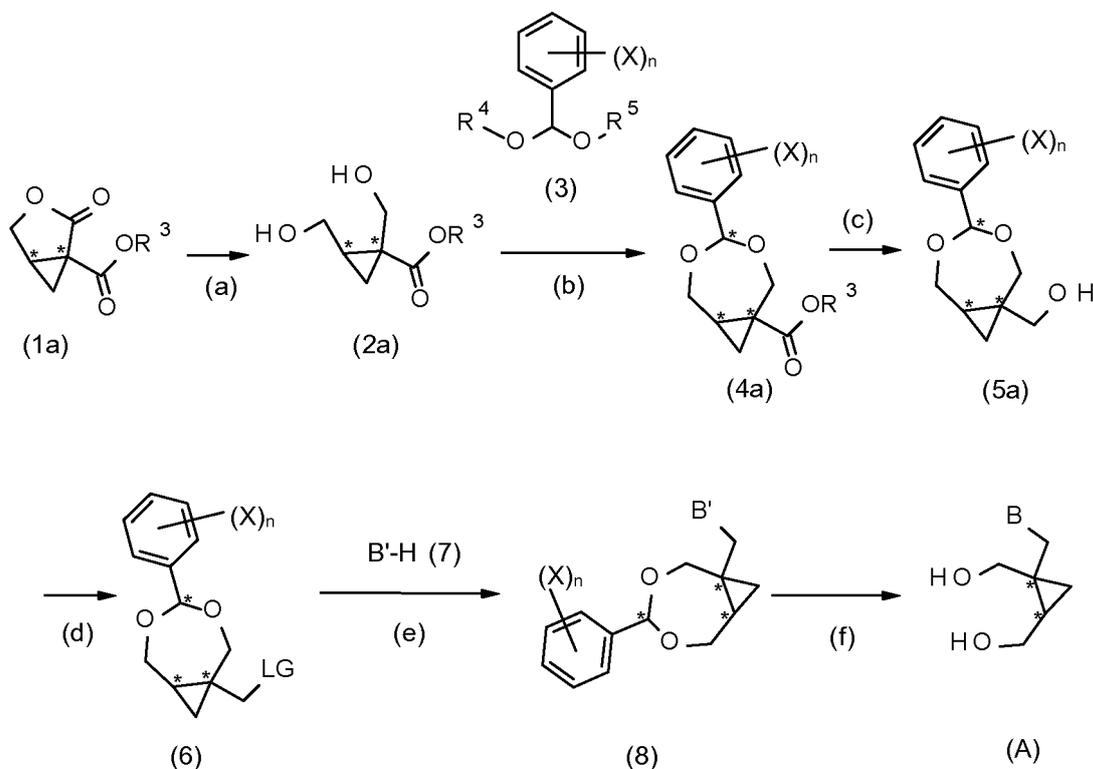
Preferentemente, en el procedimiento, el compuesto de fórmula (A) es un compuesto de fórmula (A')



25 En un modo de realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A) se puede realizar como se muestra en el Esquema I.

5

ESQUEMA I



En el que n, X y B tienen el mismo significado que se definió anteriormente, H es hidrógeno y B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NH^{18}$, u OR^7 ; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en el que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y

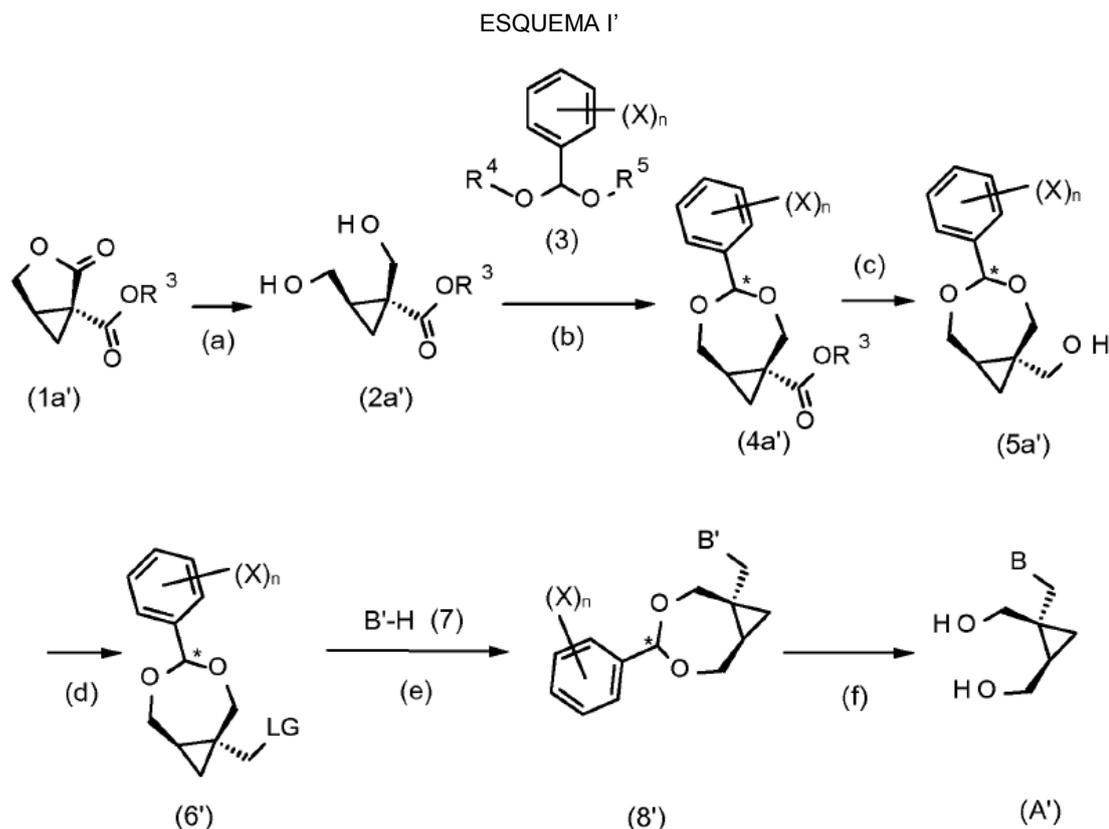
R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ;

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloalquil C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} .

En el Esquema I, "*" indica un centro estereogénico. En modos de realización preferidos, el procedimiento de acuerdo con la presente invención es estereoselectivo en que la configuración de la los centros estereogénicos en el resto ciclopropano se conserva. El Esquema I' muestra la preparación de enantiómeros específicos de los derivados de ciclopropano. Sin embargo, el procedimiento de la presente invención no está limitado a estos enantiómeros, pero se puede usar para obtener cualquier enantiómero de fórmula (A), dependiendo de la configuración de los productos de partida.



En el Esquema I', "*" indica un centro estereogénico que puede ser de estereoquímica R, S o RS, a menos que se establezca de otro modo.

- 5 En modos de realización particulares como se ilustran en los esquemas I y I', el procedimiento de acuerdo con la presente invención comienza con un éster de lactona (1a) o (1a'), que se puede preparar por un procedimiento conocido por el experto en la técnica, preferentemente por el procedimiento descrito en Helvetica Chimica Acta 1989, 72(6), 1301 o en la patente EP0502690. El éster de lactona (1a) o (1a') puede comprender un grupo protector R³, seleccionado del grupo que comprende arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆. En modos de realización particulares, R³ es arilo C₆₋₁₀ o alquilo C₁₋₄. En modos de realización preferidos, R³ es fenilo, bencilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo. En modos de realización más preferidos, R³ es un grupo metilo, etilo o fenilo.

- 15 En modos de realización preferidos, el éster de lactona (1a) o (1a') se reduce selectivamente para obtener compuestos de fórmula (2a) o (2a'), como se muestra en la etapa (a) del Esquema I y Esquema I'. La reducción selectiva se puede obtener con uno o más agentes reductores, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado. El uno o más agentes reductores tales como compuestos de hidruro metálico, por ejemplo compuesto de hidruro metálico se pueden seleccionar del grupo que comprende NaBH₄/CeCl₃, LiAlH₄, NaBH₄, NaBH(OAc)₃ y ZnBH₄. Preferentemente, el uno o más agentes reductores comprenden un borohidruro alcalino o hidruro de aluminio alcalino, más preferentemente de borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

- 20 Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados pueden ser preferentemente etanol o tetrahidrofurano (THF). La etapa (a) es opcional y se puede reemplazar por cualquier otro procedimiento para obtener el compuesto de fórmula (2a) o (2a').

- 25 En modos de realización particulares, el compuesto de fórmula (2a) o (2a') se pueden condensar de acuerdo con la etapa (b) en el Esquema I y I' con un compuesto de fórmula (3). En el compuesto de fórmula (3), R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀. En modos de realización particulares, R⁴ y R⁵ son grupos idénticos, preferentemente metilo; n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o amino.

En modos de realización preferidos, X es un alquilo C₁₋₄ o un halógeno. En modos de realización particulares, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Preferentemente, n es 0, 1 o 2, más preferentemente 0 o 1.

- 30 En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (3) puede ser un dialcoximetilbenceno, incluyendo dimetoximetilbenceno, que está disponible comercialmente o que está fabricado por procedimientos conocidos por el

experto en la técnica, para obtener un compuesto de fórmula (4a) o (4a').

En modos de realización particulares, la reacción de condensación (b) se puede llevar a cabo en presencia de uno o más catalizadores ácidos, opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico, preferentemente ciclohexano y/o tolueno, para obtener un compuesto de fórmula (4a) o (4a'). En modos de realización preferidos, el uno o más catalizadores ácidos se pueden seleccionar a partir de ácido canforsulfónico, ácido metanosulfónico y/o ácido sulfúrico.

La etapa (b) en el presente procedimiento tiene la ventaja de que elimina la necesidad de compuestos peligrosos tales como dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) y el difenildiazometano potencialmente explosivo, como se usa en el procedimiento divulgado en la patente EP0649840.

En modos de realización particulares, el resto éster del compuesto de fórmula (4a) o (4a') se puede reducir de forma selectiva a un alcohol de fórmula (5a) o (5a'), como se muestra en la etapa (c) del Esquema I y el Esquema I'. En modos de realización preferidos, esto se obtiene usando uno o más agentes reductores, preferentemente en presencia de uno o más disolventes, preferentemente etanol y/o THF. Agentes reductores preferentes son borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio y tri-sec-butilborohidruro de litio.

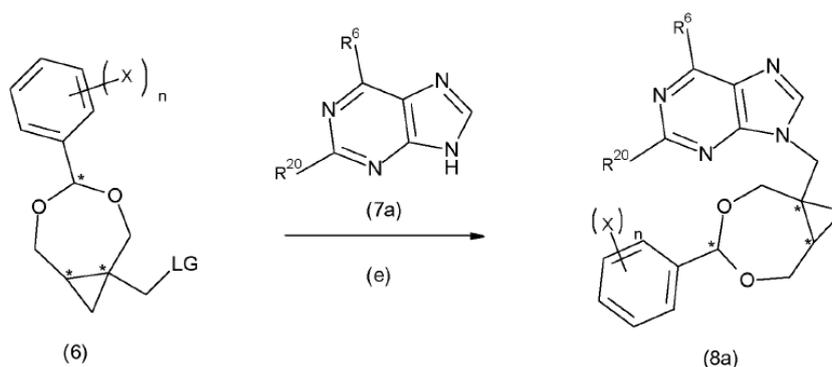
La formación de un compuesto de fórmula (5a) o (5a') tiene la ventaja de que un compuesto tal se puede purificar y/o aislar en una gran escala por cristalización. En consecuencia, en modos de realización preferidos, la etapa (c) se sigue cristalizando y purificando el compuesto de fórmula (5a) o (5a'). En modos de realización particulares, la cristalización se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente polar y un disolvente apolar, preferentemente a una temperatura que varía de 0 °C a 70 °C. Disolventes polares preferentes son diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Disolventes apolares preferidos son éter de petróleo, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo y éter dietílico.

En una etapa siguiente (opcional) (d), el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (5a) o (5a') se puede transformar posteriormente en un grupo saliente (LG), obteniendo así el compuesto de fórmula (6) o (6'). En modos de realización preferidos, el grupo saliente es un flúor, cloro, yodo, bromo, mesilato, tosilato, azida, nosilato, triflato, ciano o imidazolilo. En modos de realización específicos, el grupo saliente está seleccionado del grupo que comprende un halógeno, mesilato y tosilato. En otros modos de realización, el compuesto de fórmula (6) o (6') se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (5a) o (5a') con un reactivo de halogenación tal como haluro de tionilo, haluro de acilo o haluro de fósforo, un reactivo de mesilación reactivo tal como haluro de metanosulfonilo o un reactivo de tosilación tal como haluro de p-tolilsulfonilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, dimetilaminopiridina y/o piridina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como en un disolvente aprótico (preferentemente THF y/o diclorometano) sin o con un catalizador tal como dimetilformamida y/o dimetilaminopiridina.

En otros modos de realización, el grupo saliente es un halógeno, en el que el compuesto de fórmula (6) o (6') se sintetiza a partir de los compuestos de fórmula (5a) o (5a') que se hacen reaccionar con un agente halogenante, preferentemente tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o yodo, en presencia de trifenilfosfina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente convencional, preferentemente acetonitrilo y/o diclorometano, sin o con una base tal como trietilamina y/o imidazol.

En una etapa (e) posterior (opcional), los compuestos de fórmula (6) o (6') se pueden condensar con un compuesto B'-H (7), para obtener los compuestos de fórmula (8) u (8'). En modos de realización particulares, el compuesto (7) es un derivado de purina o de pirimidina, preferentemente un derivado de purina (7a) como se muestra en el Esquema IIa, o un derivado de pirimidina (7b) como se muestra en el Esquema IIb.

ESQUEMA IIa



En el compuesto de fórmula (7a), que bien está disponible comercialmente o bien se fabrica por procedimientos conocidos por el experto, R^6 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , halógeno (fluro, cloro, yodo, bromo), $-OR^7$ o $-NR^8R^9$ y R^{20} se selecciona de NH_2 , NHR^{21} , hidrógeno, NO_2 , halógeno, en el que R^{21} se selecciona de aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} o COR^{22} , R^{22} se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxi, o aril C_{6-10} alquiloxi C_{1-6} . R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileo C_{1-6} o arilo C_{6-10} . R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En modos de realización preferidos, R^6 se selecciona de cloro, bromo, alcoxi C_{1-6} o tioalquilo C_{1-6} , más preferentemente cloro. En modos de realización particulares, R^{21} se selecciona de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metilcarbonilo, bencilo y trifenilmetilo.

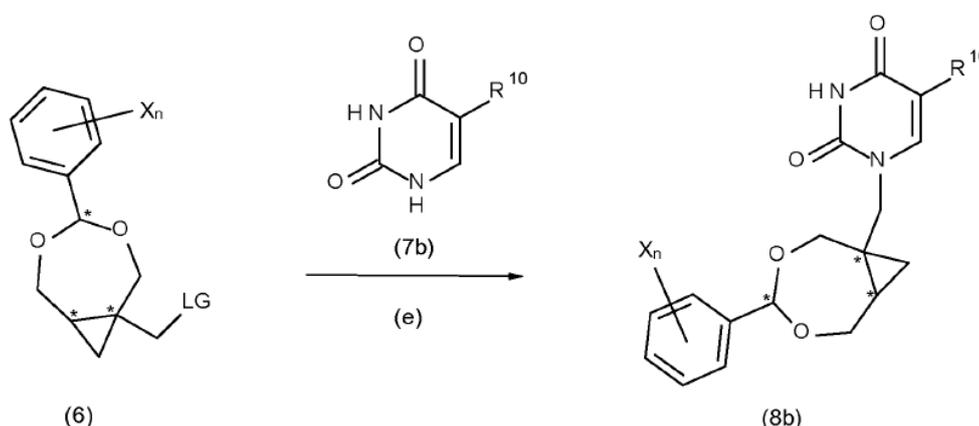
Cuando R^{20} es NHR^{21} , el acoplamiento con el compuesto (7a) puede estar seguido de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (8a) en la que R^{20} es NH_2 .

Si R^{20} es NO_2 el acoplamiento con el compuesto de fórmula (7a) puede estar seguido de una etapa de reducción usando un agente reductor seleccionado del grupo que comprende Zn, Fe, Mg, Fe/HCl, $SnCl_2/HCl$, Pd/ H_2 , Ni/ H_2 , o $Na_2S_2O_4$ para obtener un compuesto de fórmula (8a) en la que R^{20} es NH_2 . Si R^{20} es halógeno tal como cloro, el grupo NH_2 se puede introducir después del acoplamiento con el compuesto (7a) usando por ejemplo $NH_3/MeOH$. Cuando R^{20} es hidrógeno, después del acoplamiento con el compuesto de fórmula (7a) un NO_2 grupo se puede introducir como R^{20} , usando por ejemplo $(n\text{-butil})_4N^+ + NO_3^-$ /anhídrido trifluoroacético o $Cu(NO_3)_2$ /anhídrido acético. El grupo NO_2 se puede reducir después a NH_2 usando un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en Zn, Fe, Mg, Fe/HCl, $SnCl_2/HCl$, Pd/ H_2 , Ni/ H_2 , o $Na_2S_2O_4$ para obtener un compuesto de fórmula (8a) en el que R^{20} es NH_2 .

En ciertos modos de realización, el compuesto (7a) es adenina, guanina, 2-amino-6-cloropurina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, xantina o hipoxantina. En modos de realización específicos, el compuesto (7a) es 2-amino-6-cloropurina o guanina.

En ciertos modos de realización, el compuesto (7a) es purina, 2-nitro-purina, 2-cloropurina, 2-acetilaminopurina, 2-bencilaminopurina, 2-N-terc-butilcarbamilpurina, 2-nitro-6-aminopurina, 2-nitro-6-cloropurina, 2-cloro-6-aminopurina, 2-acetilamino-6-aminopurina, 2-benzilamino-6-aminopurina, 2-N-terc-butilcarbamil-6-cloropurina.

ESQUEMA IIb



En el compuesto de fórmula (7b), que bien está disponible comercialmente o bien está fabricado por procedimientos conocidos para el experto en la técnica, R^{10} es un halógeno, un alquilo C_{2-5} , un trifluorometilo, un haloalquilo C_{1-6} , un alqueno C_{2-6} o un alquino C_{2-6} .

En modos de realización particulares, el compuesto (7b) es timina, uracilo, o citosina.

En modos de realización preferidos, la reacción de condensación (e) se realiza usando una base fuerte, preferentemente hidruro de sodio o carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar, preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida y se puede llevar a cabo con o sin un agente quelante tal como preferentemente HMPA o 18-corona-6.

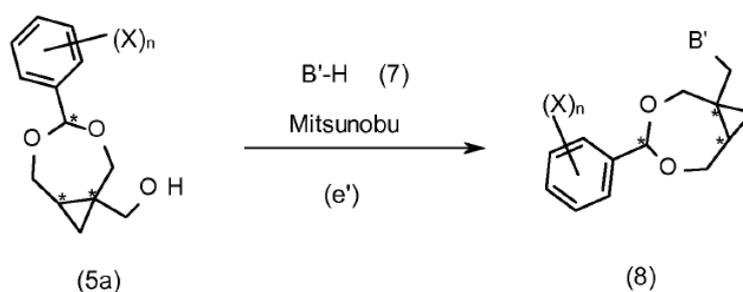
En algunos modos de realización, la etapa (e) es particularmente ventajosa cuando el compuesto (7) es un derivado de purina. Los autores de la invención descubrieron que en la etapa (e), la reacción de alquilación se produce preferentemente en N-9 como se muestra en la fórmula (8a) en el Esquema IIa, lo que reduce o elimina la necesidad de una etapa de purificación adicional como se observa en la técnica anterior. Como se describe anteriormente, las etapas (d) y (e) como se muestran en el Esquema I y el Esquema I' son opcionales. En modos de realización particulares, los compuestos de fórmula (5a) o (5a') se acoplan con el compuesto (7) en condiciones de Mitsunobu, obteniendo así un compuesto (8) u (8'), como se muestra en el Esquema III y en el Esquema III'. En consecuencia, la etapa (e) como se muestra en el Esquema III y el Esquema III' es una alternativa para las etapas (d) y (e) como se muestra en el Esquema I y el Esquema I'.

Una reacción de Mitsunobu es una reacción de deshidratación-condensación entre un alcohol y un reactivo nucleófilo en presencia de un reactivo azo y un reactivo que contiene fósforo. El procedimiento de Mitsunobu se revisó por Hughes, Org.Reac. 1992, 42, 335.

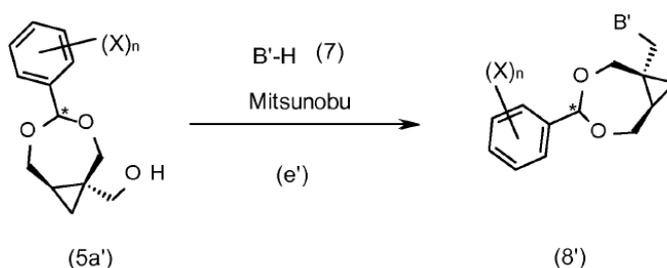
5 En modos de realización particulares, la reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, éter metil-terc-butílico, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetil-2-imidazolidinona. En modos de realización adicionales, la reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno y acetonitrilo. Los ejemplos del reactivo que contiene fósforo incluyen trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(p-fluorofenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina, trimetilfosfina y tri(n-butil)fosfina, prefiriéndose particularmente trifenilfosfina.

Los ejemplos del reactivo azo incluyen azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo (DBAD), tetrametilazodicarboxamida (TMAD), tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), azodicarbonildipiperidina (ADDP) y dimetilhexahidrotetrazocinadiona (DHTD). De estos, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo y tetrametilazodicarboxamida se prefieren, prefiriéndose particularmente azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarboxilato de di-terc-butilo.

ESQUEMA III



ESQUEMA III'



20 En ciertos modos de realización, los compuestos de fórmula (8) u (8') se pueden obtener por medio de la condensación de compuestos de fórmula (5) o (5') con compuestos de fórmula (7). Preferentemente, esto se lleva a cabo en presencia de trifenilfosfina y con un dialquilazodicarboxilato

(DEAD) o con un azodicarboxilato de di-p-clorobencilo, preferentemente en un disolvente aprótico, tal como THF y/o diclorometano.

25 El compuesto de fórmula (A) o (A') se puede obtener por hidrólisis de compuestos de fórmula (8) u (8') en presencia de un ácido tal como TiCl₄, SnCl₄, nitrato de amonio cérico (CAN), AlCl₃, HX¹ con X¹ siendo halógeno tal como Cl, H₂SO₄, ácido p-toluenosulfónico (pTSA) y similares. La hidrólisis se puede realizar en un disolvente, tal como un disolvente prótico, los ejemplos no limitantes del cual incluyen agua y/o etanol.

30 Como se muestra en el Esquema I y el Esquema I', el sustituyente B' se puede transformar a B durante la hidrólisis o hidrogenación de los compuestos de fórmula (8) u (8'). En modos de realización particulares, el sustituyente B' puede transformarse adicionalmente después de la hidrólisis o de la hidrogenación de los compuestos de fórmula (8) u (8'), obteniéndose así el compuesto de fórmula (A) de (A').

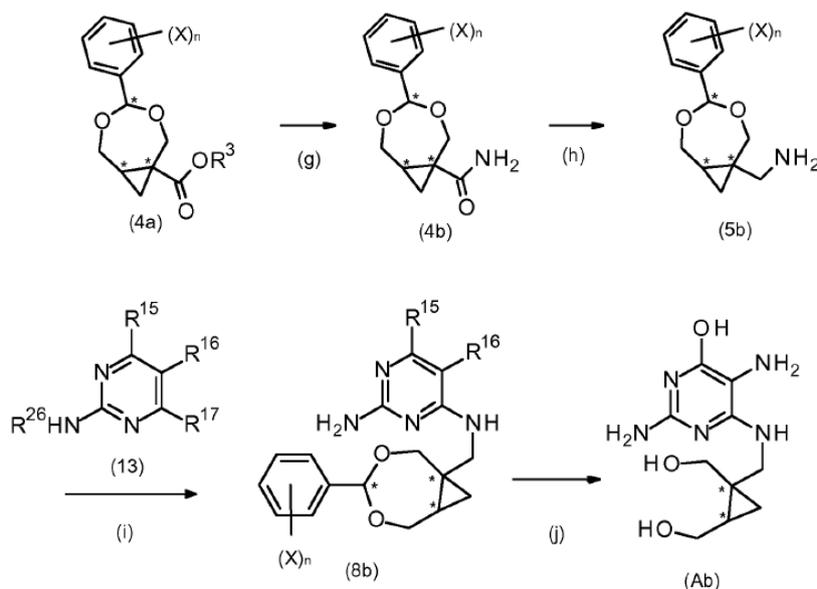
35 En modos de realización particulares, el compuesto de fórmula (A) o (A') se puede obtener por hidrogenación de compuestos de fórmula (8) u (8'). Como se explica anteriormente, la reacción de hidrogenación se puede usar para transformar el sustituyente B' en B. Por ejemplo, B' puede comprender grupos nitro, que se pueden transformar en grupos amino por medio de hidrogenación. La reacción de hidrogenación también puede dar lugar a la formación del diol desprotegido, en especial en presencia de un metal, por ejemplo Pd o Ni, actuando como un ácido de Lewis.

El compuesto (A) se puede purificar opcionalmente. Un ejemplo no limitante de un procedimiento de purificación adecuado se divulga en el documento EP0890574, que se incorpora en el presente documento por referencia.

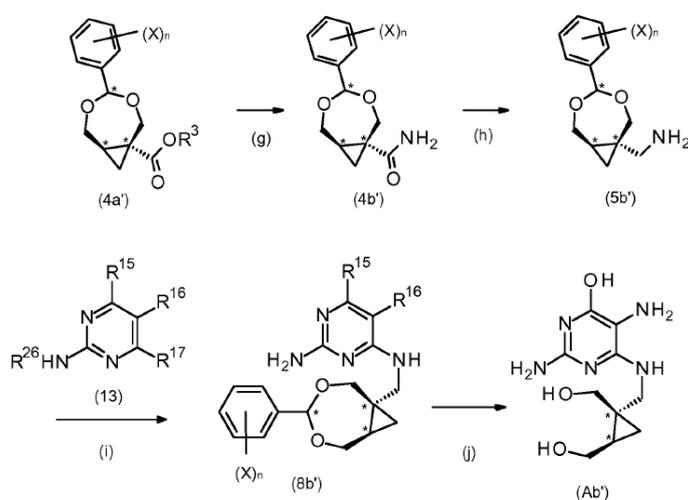
Por tanto, la presente invención también engloba el uso de compuestos de fórmula (5), (5') o (5'') en un procedimiento para la síntesis de derivados de ciclopropano de fórmula (A), (A') o (A''), que tiene una alta estereoselectividad, tiene pocas etapas de reacción, implica un intermedio que es fácil de purificar, por ejemplo por cristalización. Además, el procedimiento también proporciona rendimientos altos.

Como se indica anteriormente en el presente documento, el sustituyente R¹¹ en el compuesto de fórmula (5) es hidroxilo o amino. En modos de realización particulares, R¹¹ es amino. En otro modo de realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A) o (A') se puede llevar a cabo como se muestra en el Esquema IV o Esquema IV'.

ESQUEMA IV



ESQUEMA IV'



15 En los esquemas IV y IV', R³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆ o haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆.

R¹⁵ es -OR²⁷ o R²⁸. R²⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆. R²⁸ es un grupo saliente, por ejemplo seleccionado de halo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilentio C₁₋₆, alquilsulfonato C₁₋₆, arilsulfonato C₆₋₁₀,

20

haloalquilsulfonato C₁₋₄, alquifosfonato C₁₋₆ y arilfosfonato C₆₋₁₀. En modos de realización particulares, R¹⁵ es -OR²⁷.

R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en amino, nitro, formamido e hidrógeno y R¹⁷ es un grupo saliente. En modos de realización particulares, R¹⁷ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilentio C₁₋₆, alquilsulfonato C₁₋₆, arilsulfonato C₆₋₁₀, haloalquiloalquilsulfonato C₁₋₄, alquifosfonato C₁₋₆ y arilfosfonato C₆₋₁₀. En ciertos modos de realización, R¹⁷ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilentio C₁₋₆, alquilsulfonato C₁₋₆, arilsulfonato C₆₋₁₀ y haloalquilsulfonato C₁₋₄.

10 En modos de realización particulares, R¹⁵ y R¹⁷ son idénticos.

R²⁶ es hidrógeno o un grupo protector amino. En modos de realización particulares R²⁶ se selecciona de, hidrógeno, arilo C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆ o COR³⁰, R³⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, 9-fluorenilmetiloxi, o aril C₆₋₁₀alquiloxi C₁₋₆. En ciertos modos de realización, R²⁶ se selecciona de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metilcarbonilo, bencilo y trifenilmetilo. En modos de realización particulares, R²⁶ es hidrógeno.

20 En modos de realización particulares como se ilustra en la etapa (g) de los esquemas IV y IV', el procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la etapa de transformar el resto COOR³ del compuesto (4a) o (4a') en un resto amida, obteniendo de este modo un compuesto (4b) o (4b'). El compuesto (4a) o (4a') se puede obtener como se describe anteriormente. En ciertos modos de realización, los compuestos (4a) o (4a') se pueden hacer reaccionar con una fuente de amoníaco, obteniendo así los compuestos de fórmula (4b) o (4b'). En modos de realización adicionales, la fuente de amoníaco es amoníaco en solución, una sal de amonio (por ejemplo cloruro de amonio) o hexametildisilazano (HMDS). La reacción se puede realizar en un disolvente polar tal como agua, metanol o etanol.

25 En ciertos modos de realización, el resto éster (COOR³) de los compuestos (4a) o (4a') se puede hidrolizar a un grupo carboxilo (COOH), que a continuación se transforma en cloruro ácido (COCl) con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente no prótico tal como diclorometano, acetonitrilo o THF.

El cloruro ácido generado se puede hacer reaccionar además con amoníaco para producir los compuestos de fórmula (4b) o (4b').

30 En ciertos modos de realización, el resto éster de los compuestos (4a) o (4a') se puede hidrolizar al ácido correspondiente y a continuación hacerse reaccionar con amoníaco en presencia de un agente de acoplamiento tal como hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) o 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio metanaminio (HATU) en un disolvente polar tal como diclorometano o dimetilformamida (DMF).

35 En modos de realización adicionales, el resto amida del compuesto (4b) o (4b') se reduce a un resto amina, obteniendo así un compuesto (5b) o (5b'), como se ilustra en la etapa (h) de esquemas IV y IV'. La reducción se puede obtener con uno o más agentes reductores tales como complejos de borano, por ejemplo BH₃-THF, o hidruros metálicos, por ejemplo LiAlH₄, NaBH₄, triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃) y ZnBH₄. En modos de realización particulares, el uno o más agentes reductores comprenden un borohidruro alcalino o un hidruro de aluminio alcalino, preferentemente NaBH₄ o LiAlH₄. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para la reacción de reducción son etanol o THF.

En modos de realización particulares, el compuesto (5b) o (5b') se puede purificar y/o aislar por cristalización, de forma similar como se describe en el presente documento para el compuesto (5a) o (5a').

45 En ciertos modos de realización, el compuesto (5b) o (5b') se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (13), obteniendo así un compuesto (8b) o (8b'), como se ilustra en la etapa (i) de los esquemas IV y IV'. La reacción se puede llevar a cabo sin o con una base tal como N, N-diisopropilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio. En modos de realización particulares, la reacción se puede realizar en un disolvente aprótico tal como THF, DMF o N-metilpirrolidona (NMP). Cuando R²⁶ no es hidrógeno, el acoplamiento con el compuesto (13) puede estar seguido de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (8b) o (8b').

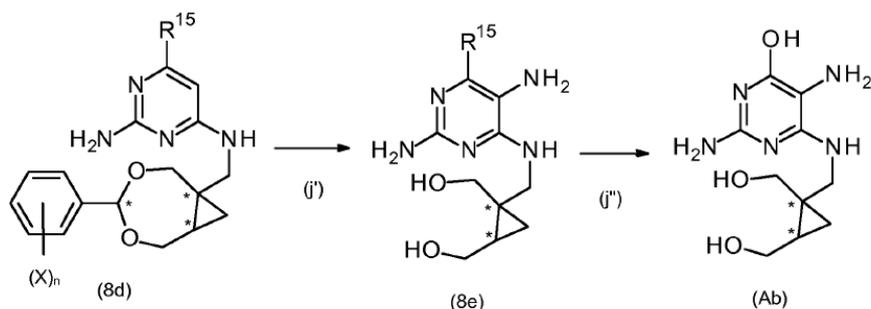
50 En modos de realización particulares, más en particular cuando R¹⁵ es OR²⁷, el compuesto (8b) o (8b') se hidrogena, obteniendo así un compuesto (Ab) o (Ab'), como se ilustra en la etapa (j) de esquemas IV y IV'. La reacción de hidrogenación da como resultado la retirada del grupo protector de diol. Si R¹⁶ es nitro, la reacción de hidrogenación transformará R¹⁶ en amino.

55 En modos de realización particulares, R¹⁶ es hidrógeno, tal como se representa por el compuesto (8d) en el Esquema V. A continuación, el grupo amino se puede instalar en la posición R¹⁶ como se muestra en la etapa (j') en el Esquema V. Esto se puede obtener haciendo reaccionar primero el compuesto (8d) con NaNO₂ y ácido acético, seguido de reacción con Na₂S₂O₄ o (NH₄)₂S. De forma alternativa, el grupo amino se puede instalar en la posición R¹⁶ haciendo

reaccionar primero el compuesto (8d) con un compuesto p-clorofenildiazonio y ácido acético, seguido de reducción, por ejemplo usando Zn/HCl/H₂O. Estas reacciones también dan como resultado la retirada del grupo protector de diol, dando como resultado un compuesto (8e).

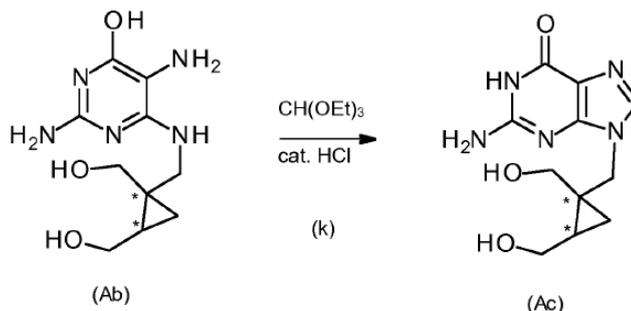
- 5 En modos de realización particulares, más en particular cuando R¹⁵ es OR⁴²⁷, la instalación del grupo amino puede estar seguida por una reacción de hidrogenación como se muestra en la etapa (j'') en el Esquema V, obteniendo así un compuesto (Ab).

ESQUEMA V

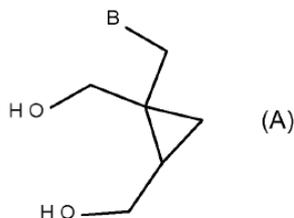


- 10 En modos de realización particulares, el compuesto (Ab) o (Ab') se hace reaccionar además con trietoximetano o trimetoximetano, formando así 2-amino-9-[[1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac), como se muestra en el Esquema VI, o 2-amino-9-[[1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac'). En ciertos modos de realización, se usa HCl como un catalizador.

ESQUEMA VI



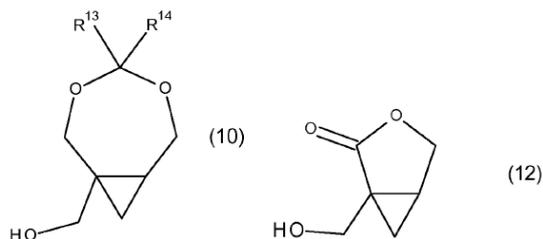
- 15 La solicitud divulga además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



- 20 o un tautómero, un racemato, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo, en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR¹R²; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, nitro, formamido, -NH¹⁸, u OR⁷; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en la que R⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilenilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀, R¹⁸ se selecciona de aril C₆₋₁₀alquilenilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, haloalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C₆₋₁₀alquiloxicarbonilo C₁₋₆; y

- 25 R¹ se selecciona de hidrógeno, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquilenilo C₁₋₆;

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆; comprendiendo la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (10) o (12);



con un compuesto de fórmula B'-H en condiciones de Mitsunobu,

5 en el que H es hidrógeno,

B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR¹R²; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, nitro, formamido, -NH¹⁸, u OR⁷; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀, R¹⁸ se selecciona de aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, haloalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, o aril C₆₋₁₀alquiloxycarbonilo C₁₋₆; y

10

R¹ se selecciona de hidrógeno, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆;

15

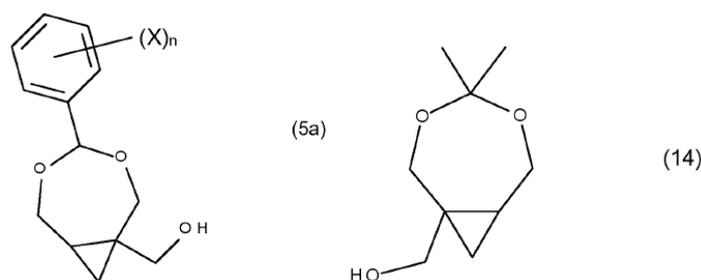
R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄ o haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆; R¹³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, aminoarilo C₆₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₆, aminoaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ y R¹⁴ es un grupo seleccionado de entre alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, haloarilo C₆₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, haloaril C₆₋₁₀alquilenos C₁₋₆, aminoarilo C₆₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₆, aminoaril C₆₋₁₀alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o amino.

20

En procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (A) conocidos en la técnica, la racemización puede tener lugar durante el acoplamiento del compuesto de fórmula B'-H en ciertas condiciones. La reacción en condiciones de Mitsunobu tiene la ventaja de eliminar el riesgo de racemización. Los productos resultantes se pueden usar después en la preparación de un compuesto de fórmula (A), por medio de un procedimiento como se describe anteriormente en el presente documento, por ejemplo el procedimiento de acuerdo con el esquema I.

25

En modos de realización adicionales, el compuesto (10) es un compuesto de fórmula (5a) o (14)



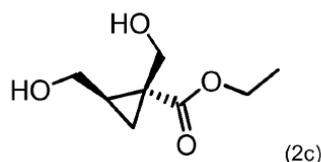
en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o amino.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

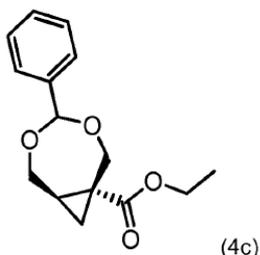
Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y de ningún modo se quiere decir que y de ningún modo se debe interpretar que reflejen el alcance de la presente invención.

1) Preparación de (1R,2R)-1,2-bis (hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (2c)



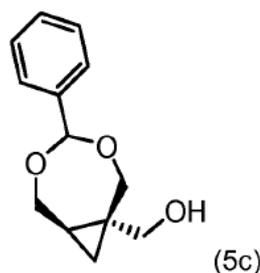
En un reactor, se añadieron etanol (82,4 l) seguido de (1S,5R)-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1.0]hexano-1-carboxilato de etilo (10,3 kg, 64,6 mol) y se enfriaron hasta 10 °C. Se añadió borohidruro de sodio (1,85 kg, 51,7 mol) en lotes durante un periodo de 1 hora manteniendo la temperatura de reacción entre 10-15 °C. La temperatura de reacción se elevó hasta 20-25°C y se mantuvo durante 1 hora. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 0-5 °C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 7,0 usando 1,5 N de HCl acuoso a 0-5 °C durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (34,0 l) a la masa de reacción y se filtró el sólido. El filtrado transparente se destiló a presión reducida a 40-45 °C para eliminar la mayor parte del disolvente y el concentrado se disolvió en diclorometano (103,0 l). Se lavó la capa de diclorometano con agua (2 x 10,5 l). Se reextrajo la fase acuosa con diclorometano (3 X 10,5 l). Las capas de diclorometano se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 15,0 l). La fase orgánica se recogió y destiló para retirar la mayoría del disolvente a 40-45 °C a presión reducida. El concentrado se hizo pasar sobre columna de tapón de gel de sílice de malla 60-120 usando éter de petróleo seguido de acetato de etilo al 100 % como eluyente para proporcionar 5,0 kg (el 47,4 %) del compuesto del título (2c).

2) Preparación de (1R,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octano-1-carboxilato de etilo (4c)



Se añadió gota a gota una solución de (1R,2R)-1,2-bis(hidroxi metil)ciclopropanocarboxilato de etilo (10,5 kg, 60,3 mol) en ciclohexano (105,0 l) en un reactor. A continuación, se añadió benzaldehído dimetilacetal (11,6 kg, 76,4 mol) seguido de ácido canforsulfónico (73,0 g) en el reactor. Se calentó la masa de reacción a reflujo y una porción de disolvente se separó azeotrópicamente. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. En la finalización de la reacción, la masa de reacción se destiló para eliminar la mayor parte del disolvente a presión reducida por debajo de 45 °C. Al concentrado, se añadió éter de petróleo (32,0 l) y se agitó para precipitar el producto. Se enfrió la suspensión hasta 0-5 °C y se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo frío (11,0 l). El producto se disolvió en diclorometano (210,0 l) y se lavó con agua (52,0 l) seguida de salmuera (53,0 l). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio (5,5 kg) y se destiló para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió éter de petróleo (21,0 l) y se agitó a 25-30 °C durante 30 min para obtener la precipitación completa del producto. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta 0-5 °C y se agitó durante 60 min. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo frío (11,0 l). El producto se secó en un secador de bandejas al vacío durante 12 horas por debajo de 45-50 °C para proporcionar 10,25 kg (al 64,5 %) del compuesto del título (4c).

3) Preparación de [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (5c)



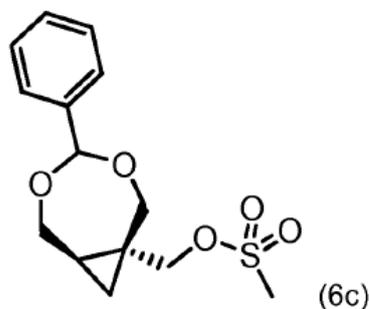
Reacción.
En un reactor, se cargó tetrahidrofurano (110,0 l) en nitrógeno, seguido de la adición de

(1R,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octano-1-carboxilato de etilo (11,0 kg, 41,9 mol). La mezcla se agitó para obtener una solución transparente y se enfrió hasta 10-15 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 17,1 l, 35,6 mol) gota a gota durante un periodo de 1 hora manteniendo la temperatura a 10-15 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se desactivó con la subsiguiente adición de acetato de etilo (55,0 l) y salmuera (55,0 l) manteniendo esa temperatura. La temperatura de la masa de reacción se elevó gradualmente hasta 20-25 °C y se agitó durante 1 h. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (55,0 l) y salmuera (55,0 l). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio (6,0 kg) y el disolvente se separó por destilación. Se añadió éter de petróleo (22,0 l) al residuo para precipitar el producto y la suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo frío (5,0 l). El producto se secó en un secador de bandeja al vacío durante 4 horas por debajo de 40-45 °C para proporcionar 7,6 kg del compuesto del título (5c) como producto en bruto.

Purificación.

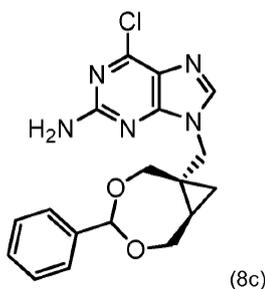
En un reactor, se añadió acetato de etilo (27,5 L) seguido de producto en bruto [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (7,6 kg) y se agitó la suspensión para obtener una solución transparente. La solución se calentó hasta 65 °C para la completa disolución. La solución se enfrió gradualmente hasta 20-25 °C y el producto comenzó a cristalizar a partir de la solución. Se añadió éter de petróleo (79,0 l) a la suspensión y se agitó. Se enfrió la solución resultante a 0-5 °C y la suspensión se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión se filtró y el producto se lavó con éter de petróleo enfriado (8,0 l). El producto se secó en un secador de bandeja al vacío durante 12 horas por debajo de 40-45 °C para proporcionar 6,1 kg (66,2 %) del compuesto del título (5c).

4) Preparación de metanosulfonato de [(1R,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metilo (6c)



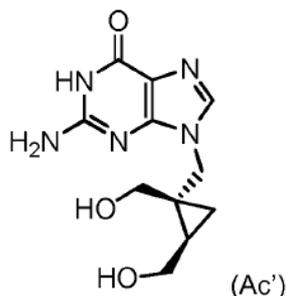
En un reactor, se añadió una solución de cloruro de mesilo (280 g, 2,4 mol) en diclorometano (2 l) a una mezcla de [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (450 g, 2,0 mol) y trietilamina (310 g, 3,1 mol) en diclorometano (4,7 l). Se observó una temperatura interna máxima de 27 °C. Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua (4,5 l), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2,3 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2,3 l) y posteriormente se concentraron a presión reducida proporcionando producto sólido blanquecino. Se usó este material como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

5) Preparación de 6-cloro-9-(((1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il)metil)-9H-purin-2-amina (8c)



En un reactor, se cargaron cloropurina (específicamente, 6-cloro-9H-purin-2-amina) (220 g, 1,3 mol) y carbonato de potasio (800 g, 5,8 mol). Se disolvió el producto en bruto de la etapa anterior en acetonitrilo (16 l). Se añadió una parte de esta solución (12,8 l) al reactor con acetonitrilo adicional (1 l). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 6 h. Se dejó que la mezcla se enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se completó la reacción. Los sólidos se retiraron por filtración. Se lavó la torta del filtro dos veces con acetonitrilo (0,75 l). Se concentró el filtrado a presión reducida hasta un volumen de ~2 l y se sometió como tal a la siguiente etapa.

6) Preparación de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac')



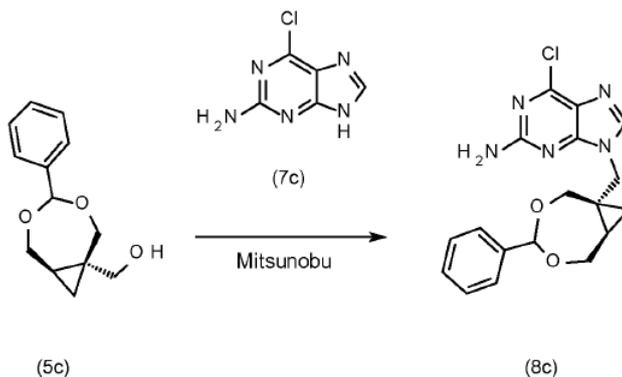
5 Se añadieron ácido clorhídrico (1 N, 5 l) y acetonitrilo adicional (0,5 l) a la suspensión (2 l) de la etapa anterior. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y el destilado (~1,5 l) se retiró. Después de 16 horas la reacción se detuvo. La mezcla de reacción se extrajo con éter metil-terc-butílico (2 x 1 l). La capa acuosa resultante se fijó a pH = 6,4 por la adición de hidróxido de sodio (6 M, 1 l). Se incrementó la temperatura hasta ~35 °C y se obtuvo una solución verde. Se enfrió el lote y la cristalización tuvo lugar a ~20 °C. Después de 48 horas de agitación se enfrió el lote hasta 10 °C y se filtró. La masa cristalina se lavó con agua enfriada (1 l). El producto húmedo (436 g) se secó a presión reducida a 40 °C durante 36 horas, proporcionando 185 g del compuesto del título como producto en bruto.

7) Purificación de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis (hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac') por medio de su sal sódica

15 Se suspendió el producto en bruto de la etapa anterior (185 g) en metanol (0,9 l). Se añadió metóxido de sodio (0,26 l, 5,4 M en metanol) a 15 °C. Se obtuvo una solución de color oscuro. Se agitó la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió hasta 3 °C. Aparición material cristalino blanco en un líquido gris verdoso. La sal de sodio se aisló por filtración y se lavó con metanol frío (0,3 l). La torta húmeda (255 g) se secó a presión reducida a 30-40 °C, para proporcionar 115 g de sal de sodio del compuesto del título. Se suspendió la sal de sodio del compuesto del título (110 g) en agua (550 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 170 ml) a la suspensión. Se observó un aumento de la temperatura exotérmico a T_{en} = 25 °C y el pH de la mezcla fue de 6,4. Se agitó la suspensión durante 0,5 horas a ~25 °C y a continuación, se enfrió a 4 °C. Se filtró la suspensión cristalina y se lavó con agua (100 ml). La arcilla grisácea resultante se secó a presión reducida a 30-40 °C para proporcionar 94 g del compuesto del título con pureza alta.

25 En modos de realización particulares, las etapas 4) y 5) como se describen anteriormente en el presente documento se pueden reemplazar por el acoplamiento del compuesto (5c) con 6-cloro-9H-purin-2-amina en condiciones de Mitsunobu, obteniendo así el compuesto (8c). El compuesto (8c) se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener el compuesto (Ac'). Esto se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.

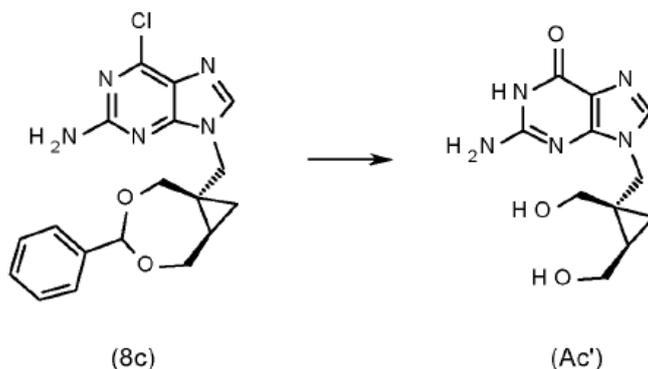
4') Preparación de 6-cloro-9-(((1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il)metil)-9H-purin-2-amina (8c) en condiciones de Mitsunobu



30 En un reactor, una mezcla de [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (750 g, 3,4 mol) (5c), 6-cloro-9H-purin-2-amina (7c) (479 g, 2,8 mol) y trifetilfosfina (930 g, 3,5 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (7,4 l) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a 65 °C (+/- 5 °C). A esta mezcla se le dosificó una solución de DIAD (711 g, 3,5 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (740 ml) durante un periodo de 1 hora. Se agitó la mezcla durante 1 hora a reflujo y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche. Los

sólidos se retiraron por filtración. El reactor se aclaró con 2-metiltetrahidrofurano (740 ml) y este líquido se usó para lavar los sólidos sobre el filtro. El filtrado se sometió como tal en la siguiente etapa (6').

6') Preparación de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac')

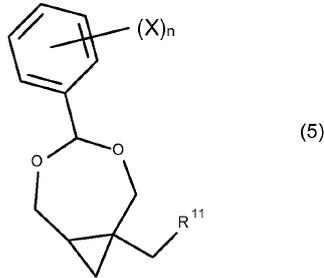


- 5 El filtrado de la etapa anterior (4') se cargó a un reactor. El reactor que contenía el filtrado se aclaró con 2-metiltetrahidrofurano (740 ml), que a continuación se añadió al reactor. A esta solución se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 M. El contenido del reactor se calentó a 70 °C (+/- 5 °C). Después de 2 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Las fases acuosas y orgánicas se separaron. A continuación, la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 3,7 l), seguido de una extracción con éter metil-*tert*-butílico (3,8 l). El pH de la fase acuosa resultante se fijó a 6,5 (+/-0,5) por la adición de hidróxido de sodio acuoso, manteniendo mientras la temperatura del lote por debajo de 40 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. El producto en bruto se aisló por filtración y se lavó con agua (1,5 ml). El producto húmedo aislado se secó a 40 (+/- 5) °C a presión reducida, proporcionando 357 g de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac') como producto en bruto.

15

REIVINDICACIONES

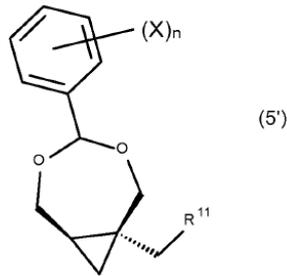
1. Un compuesto de fórmula (5):



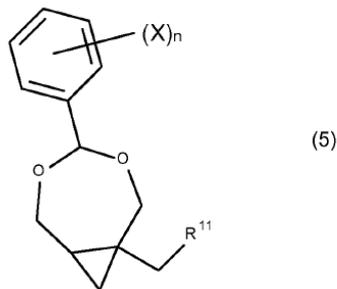
o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo,

5 en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o amino; y R¹¹ es hidroxilo o amino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (5'):

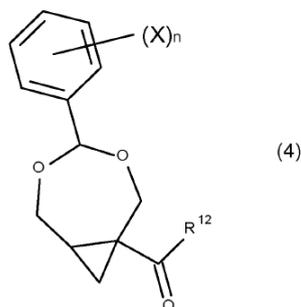


10 3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (5) o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2:



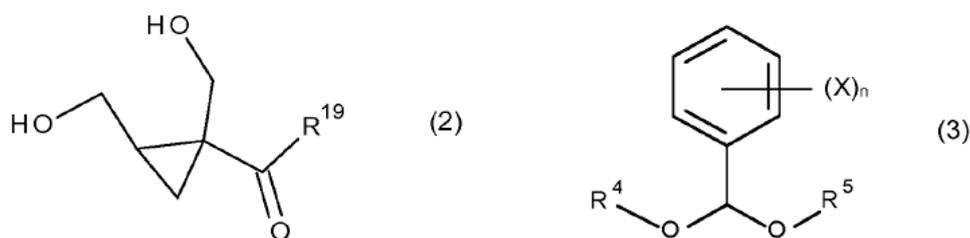
en la que n, X y R¹¹ tienen el mismo significado que aquel definido en la reivindicación 1,

comprendiendo la etapa de transformar el resto -COR¹² de un compuesto de fórmula (4) obteniendo así el compuesto de fórmula (5);



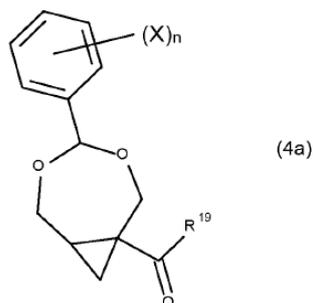
en el que R^{12} es $-OR^3$ o amino y R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la preparación de dicho compuesto de fórmula (4) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3):



5

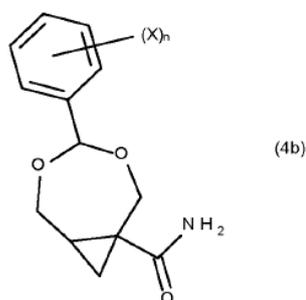
obteniendo así un compuesto (4a)



en el que R^{19} es OR^{23} y R^{23} se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-6} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} y R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} .

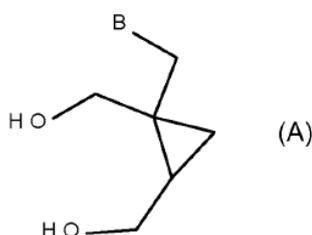
10

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además la etapa de transformar el resto éster del compuesto (4a) en un resto amida, obteniendo así un compuesto de fórmula (4b),



6. Uso de un compuesto de fórmula (5) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de un derivado ciclopropano de fórmula (A)

15

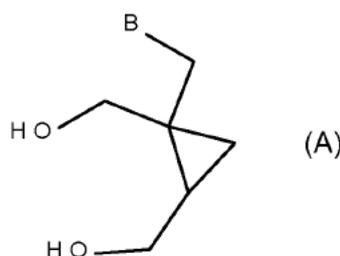


5 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NHR^{18}$, u OR^7 y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede oxidarse para formar un $C=O$, en el que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y

R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ; y

10 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} .

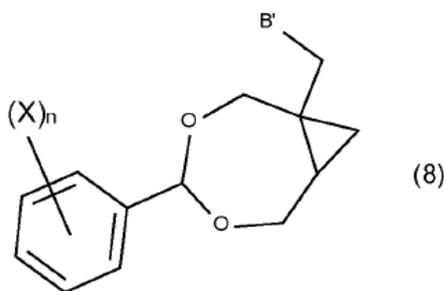
7. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (A):



15 o un tautómero, un racemato, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo, en el que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NHR^{18}$ u OR^7 ; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en el que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; y

20 R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ; R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ;

que comprende la etapa de hidrolizar o reducir un compuesto de fórmula (8);



25 en la que n es un número entero de 0 a 5 y X es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o amino; y

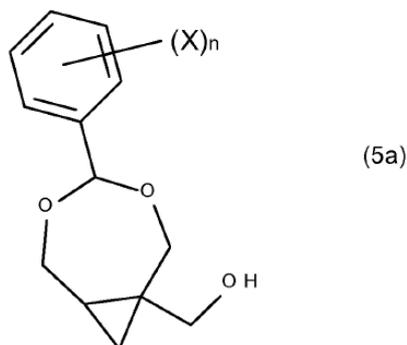
30 en la que B' es B o está seleccionado del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o $-NR^1R^2$; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , nitro, formamido, $-NHR^{18}$, $-NR^{24}R^{25}$ u OR^7 ; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un $C=O$, en la que R^7 se selecciona de alquilo C_{1-4} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} o arilo C_{6-10} , R^{18} se selecciona de aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , haloalquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C_{6-10} alquiloxicarbonilo C_{1-6} , R^{24} y R^{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

35 R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril C_{6-10} alquileno C_{1-6} ;

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} alquileno C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , haloarilo C_{6-10} , haloalquilo C_{1-4} o haloaril

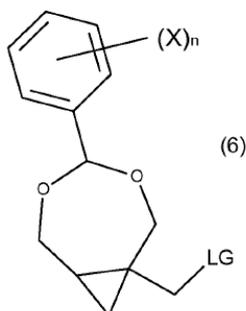
C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho compuesto de fórmula (8) se prepara acoplando un compuesto de fórmula (5a) con un compuesto de fórmula B'-H,



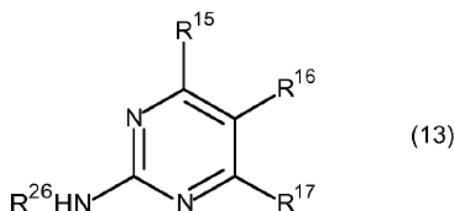
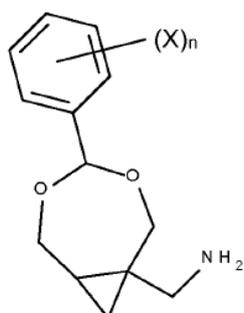
5 en la que X y n tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1, B' tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 6 y H es hidrógeno.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que antes de acoplar el compuesto de fórmula (5a) con el compuesto B'-H, el resto hidroxilo del compuesto de fórmula (5) se transforma para obtener un compuesto de fórmula (6):



10 en la que LG representa un grupo saliente seleccionado de halo, mesilato, tosilato, azida, nosilato, triflato, ciano o imidazolilo.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la preparación de dicho compuesto de fórmula (8) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5b) con un compuesto de fórmula (13),



15 en la que R¹⁵ es -OR²⁷ o R²⁸, R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en amino, nitro, formamido e hidrógeno, R¹⁷ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenoxi C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonato C₁₋₆, arilsulfonato C₆₋₁₀, haloalquilsulfonato C₁₋₄, alquiltiofosfonato C₁₋₆ y ariltiofosfonato C₆₋₁₀;

20 R²⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆, R²⁸ se selecciona de halo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀alquilenoxi C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfinililo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilenosulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ariltio

C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆, alquilsulfonato C₁₋₆, arilsulfonato C₆₋₁₀, haloalquilsulfonato C₁₋₄, alquifosfonato C₁₋₆ y arilfosfonato C₆₋₁₀; y

R²⁶ se selecciona de, hidrógeno, aril C₆₋₁₀alquileo C₁₋₆ o COR³⁰, en la que R³⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, 9-fluorenilmetiloxi, o aril C₆₋₁₀alquiloxi C₁₋₆.

- 5 **11.** El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el compuesto (5a) o (5b) se prepara usando un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 o 5.
- 12.** El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además la etapa de cristalizar y purificar dicho compuesto de fórmula (5a) o (5b).
- 10 **13.** El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que el compuesto de fórmula (A) es un compuesto de fórmula (A'):

