

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 535**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/522** (2006.01)

**C07D 473/16** (2006.01)

**C07D 473/18** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2009 PCT/EP2009/060267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10018134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09781608 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2320905**

54 Título: **Derivados novedosos de adenina**

30 Prioridad:

**11.08.2008 US 87773 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
251 Little Falls Drive  
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**BAZIN-LEE, HELENE;  
COE, DIANE, MARY;  
LAZARIDES, LINOS;  
MITCHELL, CHARLOTTE, JANE;  
SMITH, STEPHEN, ALLAN y  
TRIVEDI, NAIMISHA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 640 535 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de adenina

**Antecedentes de la invención**

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

Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmune para retirar patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmune comprende dos ramas: inmunidad innata e inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmune innato, que está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la retirada de patógenos en los estadios tardíos de infección y también permite la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es sumamente específica debido al amplio repertorio de linfocitos con receptores específicos de antígeno que se han sometido a transposición de genes.

Se pensó originalmente que la respuesta inmune innata no era específica, pero ahora se sabe que puede discriminar entre uno mismo y una diversidad de patógenos. El sistema inmune innato reconoce microbios mediante un número limitado de receptores de reconocimiento de patrones (RRP) codificados en la línea germinal que tienen varias características importantes.

Los receptores similares a Toll (RST) son una familia de diez receptores de reconocimiento de patrones descritos en el hombre. Los RST se expresan predominantemente por células inmunes innatas en las que su función es monitorizar el entorno buscando síntomas de infección y, con la activación, movilizar los mecanismos de defensa que tienen como objetivo la retirada de patógenos invasores. Las respuestas inmunes innatas tempranas provocadas por RST limitan la extensión de la infección, mientras que las citocinas y las quimiocinas pro-inflamatorias inducen a iniciar al reclutamiento y a la activación de células presentadoras de antígeno, células B y células T. Los RST pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunes adaptativas para dar protección apropiada mediante la activación de células dendríticas y la liberación de citocinas (*Akira S. y col., Nat. Immunol. 2001: 2, 675-680*). El perfil de la respuesta vista desde diferentes agonistas de RST depende del tipo de célula activada.

El RST7 es un miembro del subgrupo de RST (RST 3, 7, 8 y 9) localizado en el compartimento endosómico de células que se han especializado para detectar ácidos nucleicos no propios. El RST7 desempeña una función clave en la defensa antiviral mediante el reconocimiento de ARNcs (*Diebold S.S. y col., Science, 2004: 303, 1529-1531; y Lund J. M. y col., PNAS, 2004: 101, 5598-5603*). El RST7 tiene un perfil de expresión limitado en el hombre y se expresa predominantemente por células B y células dendríticas plasmacitoides (CDp), y en un menor grado por monocitos. Las CD plasmacitoides son una población única de células dendríticas derivadas de linfáticas (0,2-0,8 % de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) que son el tipo I primario de células productoras de interferón que segregan altos niveles de interferón-alfa (IFN $\alpha$ ) e interferón-beta (IFN $\beta$ ) en respuesta a infecciones víricas (*Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol. 2005: 23, 275-306*).

Las enfermedades alérgicas están asociadas a una respuesta inmune sesgada de Th2 a alérgenos. Las respuestas de Th2 están asociadas a niveles elevados de IgE que, mediante sus efectos sobre los mastocitos, promueve una hipersensibilidad a alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en rinitis alérgica. En individuos sanos, la respuesta inmune a alérgenos está más equilibrada con una respuesta mixta de Th2/Th1 y células T reguladoras. Se ha mostrado que los ligandos de RST7 reducen la citocina Th2 y potencian la liberación de citocinas Th1 *in vitro* y mejoran las respuestas inflamatorias de tipo Th2 en modelos de pulmón alérgico *in vivo* (*Fili L. y col., J. All. Clin. Immunol. 2006: 118, 511-517; Moisan J. y col., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006: 290, L987-995; Tao y col., Chin. Med. J. 2006: 119, 640-648*). Por tanto, los ligandos de RST7 tienen la posibilidad de reequilibrar la respuesta inmune observada en individuos alérgicos y conducir a una modificación de la enfermedad.

Fundamentales para la generación de una respuesta inmune innata eficaz en mamíferos son los mecanismos que provocan la inducción de interferones y otras citocinas que actúan en células para inducir varios efectos. Estos efectos pueden incluir la activación de expresión génica anti-infecciosa, la activación de presentación de antígeno en células para impulsar una fuerte inmunidad específica de antígeno y la promoción de fagocitosis en células fagocíticas.

El interferón se describió en primer lugar como una sustancia que podría proteger células de infección viral (*Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267*). En el hombre, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes en el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y una isoforma de interferón beta (IFN $\beta$ ). El IFN $\alpha$  recombinante fue el primer fármaco biológico autorizado y ha llegado a ser una terapia importante en infecciones víricas y en cáncer. Además de actividad antiviral directa sobre células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmune, actuando sobre células del sistema inmune.

Como una terapia de primera línea para la enfermedad por el virus de la hepatitis C (VHC), las combinaciones de interferones pueden ser sumamente eficaces en la reducción de la carga viral y en algunos sujetos en la retirada de la replicación viral. Sin embargo, muchos pacientes dejarán de mostrar una respuesta viral sostenida y en estos pacientes no está controlada la carga viral. Adicionalmente, la terapia con interferón inyectado puede asociarse a varios efectos adversos no deseados que se muestra que afectan el cumplimiento (*Dudley T, y col., Gut. 2006: 55(9), 1362-3*).

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

En modelos animales, el imiquimod demostró actividades de adyuvante tanto tópicamente (*Adams S. y col., J. Immunol. 2008, 181:776-84; Johnston D. y col., Vaccine, 2006, 24:1958-65*) como sistémicamente (*Fransen F. y col., Infect. Immun. 2007, 75:5939-46*). También se ha mostrado que el resiquimod y otros agonistas de RST7/8 relacionados muestran actividad de adyuvante (*Ma R. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 361:537-42; Wille-Reece U. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102:15190-4; Wille-Reece U. y col., documento US2006045885 A1*).

Los mecanismos que conducen a la inducción de interferones de tipo I solo se entienden parcialmente. Un mecanismo que puede conducir a la inducción de interferón en muchos tipos de células es el reconocimiento de ARN viral de cadena doble mediante las helicasas de ARN RIG-I y MDA5. Se cree que este mecanismo es el mecanismo primario por el que los interferones son inducidos por la infección por el virus Sendai de células.

Los mecanismos adicionales para la inducción de interferones son mediante acontecimientos de señalización dependientes de RST. En el hombre, las células dendríticas plasmacitoides (CDp) son células profesionales productoras de interferones, que pueden producir grandes cantidades de interferones en respuesta a, por ejemplo, infección viral. Se muestran que estas CDp expresan preferentemente RST7 y RST9 y la estimulación de estos receptores con ARN o ADN viral puede inducir respectivamente la expresión de interferón alfa.

Se han descrito agonistas de oligonucleótidos de RST7 y RST9 y agonistas basados en purina de moléculas pequeñas de RST7 que pueden inducir interferón alfa a partir de estos tipos de células en animales y en el hombre (*Takeda K. y col., Annu. Rev. Immunol. 2003: 21, 335-76*). Los agonistas de RST7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósido tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina que desde hace tiempo se sabe que inducen interferón alfa. La publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO 2007/034881 y WO 2007/034882 (Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd./AstraZeneca Aktiebolag equivalente a los documentos EP1939918 y EP1939919) desvelan ciertos compuestos de adenina útiles como medicamentos. La Solicitud de Patente Internacional con número de publicación WP2007/142755 (The Regents of the University of California) describe ciertos análogos de purina y su uso en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedad infecciosa y enfermedad autoinmune.

Queda poco claro cómo los compuestos similares a purina de moléculas pequeñas pueden inducir interferones de tipo I y otras citocinas ya que no se han identificado las dianas moleculares de estos inductores conocidos. Sin embargo, se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar inductores de moléculas pequeñas de interferón humano IFN $\alpha$  (independientemente del mecanismo) que se basa en la estimulación de células de donantes humanos primarios con compuestos, y se desvela en el presente documento.

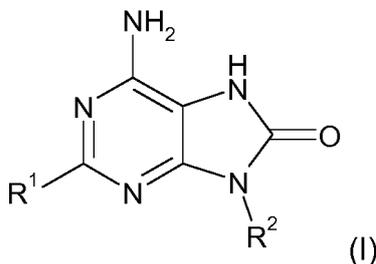
### **Breve descripción de la invención**

Se ha mostrado que ciertos compuestos de la invención son inductores de interferón humano y pueden poseer un perfil mejorado con respecto a inductores conocidos de interferón humano, por ejemplo, potencia mejorada, y pueden mostrar selectividad mejorada para IFN $\alpha$  con respecto a TNF $\alpha$ . Por ejemplo, ciertos compuestos de la invención indican una selectividad superior a 1000 veces para la inducción de IFN $\alpha$  respecto a la inducción de TNF $\alpha$ . Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer, y también pueden ser útiles como adyuvantes de vacunas.

Ciertos compuestos de la invención son potentes inmunomoduladores y, por consiguiente, debe procederse con cuidado en su manipulación.

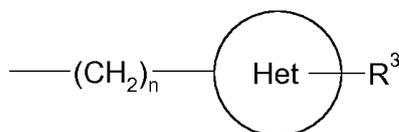
**Sumario de la invención**

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que;

- 5 R<sup>1</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>2</sup> es un grupo que tiene la estructura:



- 10 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 6;  
Het es un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el que Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en cualquier átomo de carbono del heterociclo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias por ejemplo rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer.

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

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

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

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

En una realización adicional, n es 1.

En una realización adicional, n es 2.

- 20 En una realización adicional, n es 3.

En una realización adicional, n es 4.

En una realización adicional, n es 5.

En una realización adicional, n es 6.

En una realización adicional, n es 2, 3, o 4.

- 25 En una realización adicional, Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 2 del heterociclo.

En una realización adicional, Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo.

En una realización adicional, Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 4 del heterociclo.

En una realización adicional, cuando Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (R,S).

- 30 En una realización adicional, cuando Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (R).

En una realización adicional, cuando Het está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (S).

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es etilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es un átomo hidrógeno.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es n-propilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 1-metiletilo.

5 En una realización adicional, R<sup>3</sup> es n-butilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 2-metilpropilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 3-metilbutilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

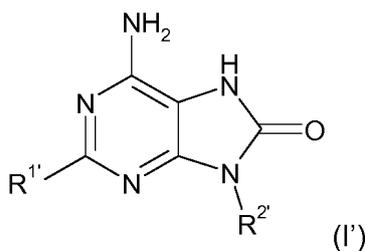
En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclopentilmetilo.

10 En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 2-ciclohexiletilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 1-etilpropilo.

En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclohexilo.

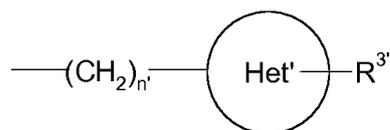
En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de fórmula (I'):



15 en la que;

R<sup>1'</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2'</sup> es un grupo que tiene la estructura:



n' es un número entero que tiene un valor de 1 a 6:

20 Het' es un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, en el que Het' está unido al resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub> en cualquier átomo de carbono del heterociclo;

R<sup>3'</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub>;

y sales de los mismos;

siempre que 2-butoxi-7,8-dihidro-9-[2-(piperidin-2-il)etil-8-oxoadenina sea excluida.

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

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

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

En una realización adicional, R<sup>1'</sup> es (1-metiletil)oxi.

En una realización adicional, n' es 1.

30 En una realización adicional, n' es 2.

En una realización adicional, n' es 3.

En una realización adicional, n' es 4.

- En una realización adicional, n' es 5.
- En una realización adicional, n' es 6.
- En una realización adicional, n' es 2, 3, o 4.
- En una realización adicional, Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 2 del heterociclo.
- 5 En una realización adicional, Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo.
- En una realización adicional, Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 4 del heterociclo.
- En una realización adicional, cuando Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (R,S).
- 10 En una realización adicional, cuando Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (R).
- En una realización adicional, cuando Het' está unido al resto  $-(CH_2)_n-$  en la posición 3 del heterociclo, entonces la estereoquímica en la posición 3 del heterociclo es (S).
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es etilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.
- 15 En una realización adicional, R<sup>3</sup> es n-propilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 1-metiletilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es n-butilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 2-metilpropilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 3-metilbutilo.
- 20 En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclopentilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclopentilmetilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 2-ciclohexiletilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es 1-etilpropilo.
- En una realización adicional, R<sup>3</sup> es ciclohexilo.
- 25 En la siguiente lista se proporcionan Los ejemplos de compuestos de fórmula (I), y forman un aspecto más de la invención:
- 6-amino-2-butoxi-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butilamino)-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 30 2-(butiloxi)-9-[(3S)-3-piperidinilmetil]-9H-purin-6-amina;  
 2-(butiloxi)-9-[(3R)-3-piperidinilmetil]-9H-purin-6-amina;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 2-(butiloxi)-9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-9H-purin-6-amina;  
 2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina;  
 35 2-(butiloxi)-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(2-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-2-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 40 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-etil-2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-propil-2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-metilpropil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 45 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(3-metilbutil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclopentil-2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclopentilmetil)-2-piperidinil]-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-ciclohexiletil)-2-piperidinil]-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;



- 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 5 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-propil-4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-butil-4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 10 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-etilpropil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclopentil-4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 15 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclohexil-4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 20 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-propil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-butil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(1-etilpropil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 25 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-ciclopentil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-ciclohexil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 30 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butilamino)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 35 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-etil-4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-propil-4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-butil-4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 40 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-ciclopentil-4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 45 6-amino-2-(butiloxi)-9-[6-(1-etil-4-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
 6-amino-2-(butiloxi)-9-[6-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]hexil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, y;  
 6-amino-2-[(1-metiletil)oxi]-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; y sales de los mismos.

Por tanto, se proporciona como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 50 Se apreciará que, cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se usan en terapia, se usan como un agente terapéutico activo.

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

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

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

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

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

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

- 5 Además, se proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígeno y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de o la prevención de una enfermedad en un sujeto humano que padece o es susceptible a la enfermedad.

Además, se proporciona una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígeno y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para tratar o prevenir una enfermedad en un paciente humano que padece o es susceptible a la enfermedad.

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

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

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

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

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

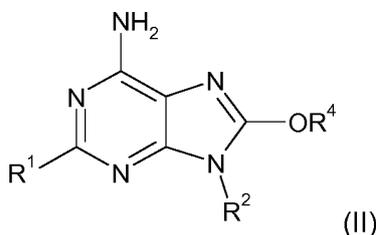
La divulgación proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente terapéuticamente activo distinto.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita en el presente documento.

Por consiguiente, la divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



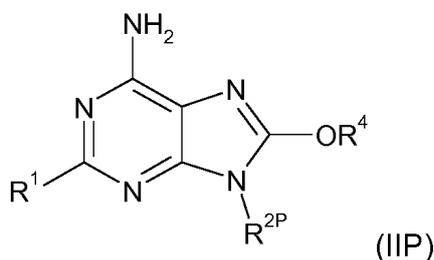
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), dicho procedimiento comprende convertir un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I) y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

En una realización adicional, también se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a través de desprotección de un compuesto de fórmula (IIP):



5 en la que R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (II), y R<sup>2P</sup> es un grupo R<sup>2</sup> protegido, en la que el grupo protector es un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo carbobenciloxi, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

10 La presente invención cubre todas las combinaciones de realizaciones y aspectos descritos en el presente documento.

#### **Descripción detallada de la Invención**

15 La presente invención se describe en términos conocidos y apreciados por aquellos expertos en la materia. Para facilitar la referencia, en lo sucesivo se definen ciertos términos. Sin embargo, el hecho de que se definan ciertos términos no debe considerarse como indicativo de que los términos definidos se usan de un modo incoherente con el significado común o, alternativamente, que cualquier término que esté sin definir sea indeterminado o no se use dentro del significado normal y aceptado. Más bien, se cree que todos los términos usados en el presente documento describen la invención de forma que un experto pueda apreciar el ámbito de la presente invención. Se pretende que las siguientes definiciones aclaren, pero no limiten, los términos definidos.

20 Las referencias a 'alquilo' incluyen referencias a tanto isómeros alifáticos de cadena lineal como de cadena ramificada del alquilo correspondiente que contiene hasta seis átomos de carbono, por ejemplo hasta cuatro átomos de carbono o hasta dos átomos de carbono. Tales referencias a 'alquilo' también son aplicables cuando un grupo alquilo sea parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquilamino o alcoxi. Los ejemplos de tales grupos alquilo y grupos que contienen grupos alquilo son alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

25 Las referencias a 'cicloalquilo' se refieren a grupos alquilo monocíclicos que contienen entre tres y siete átomos de carbono, por ejemplo tres átomos de carbono, o cinco átomos de carbono, o seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo son ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Las referencias a 'heterociclo' o 'heterociclilo' se refieren a un anillo alifático heterocíclico saturado monocíclico que contiene 6 átomos de carbono y un átomo heterogéneo, dicho átomo heterogéneo es nitrógeno. Tal anillo heterocíclico es piperidina o piperidinilo.

Las referencias a 'halógeno' se refieren a yodo, bromo, cloro o flúor, normalmente bromo, cloro o flúor. Las referencias a 'halo' se refieren a yodo, bromo, cloro o flúor, normalmente flúor, bromo, cloro, o fluoro.

Debe entenderse que las referencias en el presente documento a compuestos de la invención significan un compuesto de fórmula (I) como la base libre, o como una sal, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable.

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

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

Los ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Para una revisión sobre sales adecuadas véase *Berge* y col. *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977).

45 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, *p*-toluensulfonato, metansulfonato, naftalensulfonato, y fenilsulfonato.

Los ejemplos de sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metal alcalino tales como aquellas de sodio y potasio, y sales de metal alcalinotérreo tales como aquellas de calcio y magnesio.

Las sales pueden formarse usando técnicas muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante precipitación en solución seguido por filtración, o mediante evaporación del disolvente.

5 Normalmente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido fuerte adecuado (tal como ácidos bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, *p*-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración.

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

20 Ciertos de los compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y/o enlaces múltiples, y de ahí que puedan existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención engloba todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo isómeros ópticos, tanto si incluyen estereoisómeros individuales como si incluyen mezclas de los mismos que incluyen modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos del 10 % en peso, por ejemplo menos del 5 % en peso, o menos del 0,5 % en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos del 10 % en peso, por ejemplo menos del 5 % en peso, o menos del 0,5 % en peso, de su antípoda.

25 Ciertos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención engloba todos los tautómeros de los compuestos de la invención tanto como tautómeros individuales como mezclas de los mismos.

30 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, estando todos incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Son de interés particular la forma o formas polimórficas más termodinámicamente estables de los compuestos de la invención.

Las formas polimórficas de compuestos de la invención pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales que incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes).

35 Se apreciará a partir de lo siguiente que dentro del ámbito de la invención están incluidos solvatos, hidratos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos.

40 Los ejemplos de estados de enfermedad en los que los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen efectos posiblemente beneficiosos incluyen enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse probablemente como adyuvantes de vacunas.

45 Como moduladores de la respuesta inmune, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles, de forma independiente o en combinación como un adyuvante, en el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados inmunológicamente que incluyen enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, alergia alimentaria, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis eosinófila, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome disneico, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia de la piel, urticaria crónica, eczema y todos los tipos de dermatitis.

50 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de reacciones contra infecciones respiratorias que incluyen exacerbaciones víricas de las vías respiratorias y tonsilitis. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, espondilitis anquilosante, esclerodermia, dermatomiositis, diabetes, rechazo de injerto, que incluye enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen las producidas por el virus de la hepatitis (por ejemplo, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma, virus del herpes, virus respiratorios (por ejemplo, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, rinovirus, metapneumovirus, virus paragripal, SARS) y virus del Nilo Occidental. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones microbianas producidas por, por ejemplo, bacterias, hongos o protozoos. Éstas incluyen, pero no se limitan a, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidiasis, neumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad criptocócica, criptosporidiosis, toxoplasmosis, leishmaniosis, malaria y tripanosomiasis.
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres, en particular el tratamiento de cánceres que son conocidos por ser sensibles a inmunoterapia y que incluyen carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.
- Se apreciará por aquellos expertos en la materia que las referencias en el presente documento a tratamiento o terapia pueden extenderse, dependiendo de la afección, a la profilaxis, además de al tratamiento de afecciones establecidas.
- Como se menciona en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles como agentes terapéuticos.
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente.
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para administración por vía oral, tópica, por inhalación, intranasal, bucal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular) o rectal. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración por vía oral. En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para administración tópica, por ejemplo, administración intranasal o por inhalación.
- Los comprimidos y las cápsulas para administración por vía oral pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; agentes de desintegración, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la técnica.
- Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propileno glicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales de tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol), según convenga.
- Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz mediante gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo, uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, uno o más co-disolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema de tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfito de sodio, y agentes enmascaradores del sabor. Las composiciones también pueden administrarse a la nariz u otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización.
- Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto o compuestos de fórmula (I) o (una) sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administren a todas las áreas de las fosas nasales (el tejido objetivo) y además pueden permitir que el compuesto o compuestos de fórmula (I) o (una) sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos permanezcan en contacto con el tejido objetivo durante periodos de tiempo más largos. Una pauta de dosificación adecuada para las composiciones intranasales sería que el paciente inhalara lentamente por la nariz después de haberse limpiado la fosa nasal. Durante la inhalación, la composición se

administraría a un orificio nasal, mientras que el otro se comprimiría manualmente. Entonces, este procedimiento se repetiría para el otro orificio nasal. Normalmente se administrarían una o dos pulverizaciones por orificio nasal mediante el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, idealmente una vez al día. De particular interés son las composiciones intranasales adecuadas para administración una vez al día.

- 5 El agente o agentes de suspensión, si están incluidos, estarán normalmente presentes en una cantidad del 0,1 al 5 % (peso/peso), tal como del 1,5 % al 2,4 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Los ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio), carboximetilcelulosa de sodio, Veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilen glicoles.
- 10 Las composiciones para administración al pulmón o la nariz que pueden contener uno o más excipientes pueden protegerse de la contaminación y el crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro miristilpicolinio), agentes mercurícos (por ejemplo, nitrato fenilmercuríco, acetato fenilmercuríco y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol fenilético y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelatadores tales como edetato de disodio (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y su sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de agentes antifúngicos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparaben, etilparaben, propilparaben y butilparaben. El conservante o conservantes si están incluidos, pueden estar presentes en una cantidad del 0,001 al 1 % (peso/peso), tal como del 0,015 % al 0,5 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

25 Las composiciones (por ejemplo, en las que al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más tensioactivos que funcionan para facilitar la solución de las partículas de medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de tensioactivo usado es una cantidad que no producirá espumación durante el mezclado. Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes, ésteres y éteres grasos, tales como polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 y el 10 % (peso/peso), tal como del 0,01 al 0,75 % (peso/peso), por ejemplo de aproximadamente el 0,5 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

30 Pueden incluirse uno o más agentes de ajuste de la tonicidad para lograr la tonicidad con fluidos corporales, por ejemplo, fluidos de la fosa nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación. Los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente de ajuste de la tonicidad, si está presente, puede incluirse en una cantidad del 0,1 al 10 % (peso/peso), tal como del 4,5 al 5,5 % (peso/peso), por ejemplo de aproximadamente el 5,0 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden ser reguladas en su pH mediante la adición de agentes de tampón adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato de disodio (por ejemplo, las formas dodecahidratadas, heptahidratadas, dihidratadas y anhidras), o fosfato de sodio y mezclas de los mismos.

40 Un agente tamponante, si está presente, puede incluirse en una cantidad del 0,1 al 5 % (peso/peso), por ejemplo del 1 al 3 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

45 Los ejemplos de agentes enmascaradores del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de las mismas, fructosa, dextrosa, glicerina, jarabe de maíz, aspartame, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un aromatizante natural, un aromatizante artificial y combinaciones de los mismos.

Pueden incluirse uno o más co-disolventes para ayudar a la solubilidad del compuesto o compuestos del medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de co-disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, propilén glicol, dipropilén glicol, etilén glicol, glicerina, etanol, polietilén glicoles (por ejemplo, PEG300 o PEG400) y metanol. En una realización, el co-disolvente es propilén glicol.

50 El co-disolvente o co-disolventes, si están presentes, pueden incluirse en una cantidad del 0,05 al 30 % (peso/peso), tal como del 1 al 25 % (peso/peso), por ejemplo del 1 al 10 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

55 Las composiciones para administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante bomba presurizada o inhalador, por ejemplo, inhaladores de polvo seco de depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitarias, inhaladores de polvo seco de dosis múltiples premedidas, inhaladores nasales o inhaladores, nebulizadores o insufladores de aerosol presurizados. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin y pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes reguladores de pH, agentes

modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse a la nariz y otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Tales composiciones pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas o aerosoles administrados de envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado.

- 5 Las composiciones para administración tópica a la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de rinitis) o al pulmón incluyen composiciones de aerosol presurizadas y composiciones acuosas administradas a las fosas nasales mediante bomba presurizada. Son de particular interés las composiciones que son no presurizadas y son adecuados para administración tópica a la fosa nasal. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para administración al pulmón o la nariz pueden proporcionarse con  
10 excipientes convencionales tales como agentes reguladores de pH, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse a la nariz mediante nebulización.

Un dispensador de fluido puede usarse normalmente para administrar una composición fluida a las fosas nasales. La composición de fluido puede ser acuosa o no acuosa, pero normalmente acuosa. Un dispensador de fluido tal puede tener una boquilla dispensadora u orificio dispensador por el que se dispensa una dosis medida de la composición de fluido con la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido se proporcionan generalmente con un depósito de múltiples dosis medidas de la composición de fluido, pudiendo dispensarse las dosis con descargas secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para la inserción en los orificios nasales del usuario para dispensar la pulverización de la composición de fluido en la fosa nasal. Un dispensador de fluido del tipo anteriormente  
15 mencionado se describe e ilustra en la publicación de solicitud de patente internacional número WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un depósito para contener una composición de fluido. La alojamiento tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que puede moverse por dentro con respecto a la  
20 alojamiento para mover el depósito hacia arriba en el alojamiento por medio de una leva para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera de un vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la alojamiento. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO2005/044354.

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

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

En una realización, una composición adecuada para administración por inhalación puede incorporarse en una pluralidad de depósitos de dosis sellados proporcionados en envase o envases de medicamentos montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los depósitos pueden romperse, rasgarse o abrirse de otra forma uno a uno y las dosis de la composición en polvo seco administrarse mediante inhalación con una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica. El envase del medicamento puede adoptar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

Una composición inhalable en polvo seco también puede proporcionarse como un depósito en un dispositivo de inhalación, estando el dispositivo provisto de un mecanismo de dosificación para dosificar una dosis de la composición del recipiente a un canal de inhalación en el que la dosis medida puede inhalarse por un paciente inhalando en una boquilla del dispositivo. Los dispositivos comercializados a modo de ejemplo de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un procedimiento de administración adicional para una composición inhalable en polvo seco es para dosis medidas de la composición que va a proporcionarse en cápsulas (una dosis por cápsula), que luego son cargadas en un dispositivo de inhalación, normalmente por el paciente, a demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir de otra forma la cápsula de manera que la dosis pueda entrar en el pulmón del paciente cuando inhalan en la boquilla del dispositivo. Como Los ejemplos comercializados de tales dispositivos pueden mencionarse ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

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

Las pomadas, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleaginosa con la adición de agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Por tanto, tales bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que puede usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilén glicoles, grasa de lana, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleaginosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o espesantes.

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

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

Para administración por vía oral, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados en el modo convencional.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse para administración parenteral mediante inyección en bolo o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas previamente rellenas, o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como disoluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, reguladores de pH, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógeno, antes de uso. La presentación en sólido seco puede prepararse envasando asépticamente un polvo estéril en recipientes estériles individuales o envasando asépticamente una solución estéril en cada recipiente y liofilizando.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede producirse simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los otros agentes farmacéuticamente activos y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser mediante administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en un modo

secuencial en el que un agente de tratamiento se administra primero y el otro después o viceversa. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o separada en el tiempo.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas. Los ejemplos de tales agentes incluyen; inhibidores de la polimerasa tales como los descritos en el documento WO 2004/037818-A1, además de los descritos en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, además de los descritos en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasas tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidante tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasas tales como L-870,180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de receptores de quimiocinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, además de los descritos en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/054581 y agentes similares; inhibidores de la neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueadores de los canales de iones tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y oligonucleótidos de ARN interferente y antisentido tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse en combinación con uno o varios agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo, terapias inmunes (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocina/quimiocina, agonistas o antagonistas de citocina y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o varios agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de cáncer, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos tales como agentes de alquilación, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, inhibidores de cinasas y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, gemtuzumab y otros agentes similares; y terapia hormonal tal como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden usarse solas o en combinación con al menos otro agente terapéutico en otras áreas terapéuticas, por ejemplo, enfermedad gastrointestinal. Las composiciones según la invención también pueden usarse en combinación con terapia de sustitución de genes.

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

Las combinaciones citadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable de las mismas representan un aspecto adicional de la invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de varios factores. Por ejemplo, la especie, edad y peso del receptor, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la composición y la vía de administración son todos factores a

considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz debe ser en última instancia a discreción del médico encargado. Independientemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen debilidad deberá estar generalmente en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día. Más normalmente, la cantidad eficaz deberá estar en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería normalmente de 7 a 700 mg. Para vías de administración intranasal y por inhalación, las dosis típicas para un adulto de 70 kg estarían en el intervalo de 1 microgramo a 1 mg por día. Esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día de forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede determinarse por sí misma como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones citadas en el presente documento.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Una unidad tal puede contener, como un ejemplo no limitante, 0,5 mg a 1 g de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la afección que está tratándose, la vía de administración y la edad, peso, y la afección del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis, como se enumera anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia.

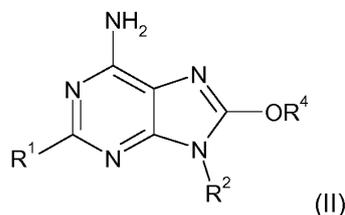
Por tanto, adicionalmente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

En toda la descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra forma, se entenderá que la palabra 'comprender' y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende' implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo establecido de números enteros, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita en el presente documento.

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



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

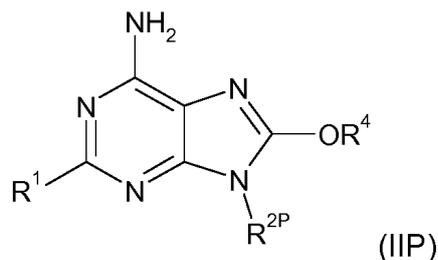
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), dicho procedimiento comprende convertir un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I) y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y se trata

con una solución de 4N cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,4-dioxano. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante un período adecuado de tiempo, por ejemplo, 4-6 horas, y el disolvente se retiró bajo presión reducida para dar un material que después se suspendió en agua. Se añade una base acuosa adecuada, por ejemplo, una solución acuosa de 1M carbonato de potasio, y el sólido resultante después se filtra y se lava con agua antes de secarse para dar un compuesto de fórmula (I). Alternativamente, después de la remoción del disolvente bajo presión reducida, el material puede ser disuelto en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y se eluye a través de una columna de intercambio de iones, por ejemplo, una columna EFS de aminopropilo, y el disolvente se retiró bajo presión reducida para dar un compuesto de fórmula (I).

10 Un compuesto de fórmula (I) puede también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIP):

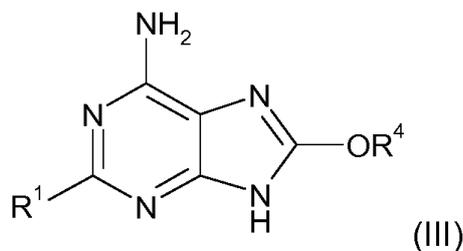


en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), y R<sup>2P</sup> es un grupo R<sup>2</sup> protegido, en donde el grupo protector es un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo carbobenciloxi, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

- 15
- (i). retirar cualquier grupo protector necesario;
  - (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

Por ejemplo, se añade una solución de 4N cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de un compuesto de fórmula (IIP) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol. Después de un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 4-5 horas a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y se seca bajo alto vacío. El producto bruto después se purifica, por ejemplo, a través de cromatografía.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (II) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (III):



25 en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R<sup>4</sup> es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (X):



en la que R<sup>2</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (I) bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de mediadores adecuados de reacción tales como 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina y tributilfosfina.

30 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (X), y tributilfosfina se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano. Se añade 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 12-18 horas. El disolvente es retirado bajo presión reducida y el residuo se purifica a través de, por ejemplo, cromatografía de columna.

35 También se puede preparar un compuesto de fórmula (II) a través de la reacción de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato, con un compuesto de fórmula (XI):



en la que  $R^2$  es como se define anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de bromo.

5 Por ejemplo, una mezcla de la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (III) y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida seca se calienta con agitación a una temperatura adecuada, por ejemplo, 55-65 °C durante un período adecuado de tiempo, por ejemplo, 1-1,5 horas. Un compuesto de fórmula (XI) se añade y la mezcla agitada se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 45-55 °C, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 2,5-3,5 horas. La temperatura de la mezcla de reacción se reduce a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 15-72 horas. La mezcla de reacción  
10 después se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 50-60 °C, y la reacción se continúa durante 3-6 horas más. Después se añade agua y la mezcla se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, después salmuera, y se secan, por ejemplo, haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y el disolvente es retirado bajo presión reducida. Este producto bruto se purifica a través de, por ejemplo, cromatografía de fase inversa. La mezcla acuosa resultante se hace básica con una base adecuada, por ejemplo, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, y los extractos combinados se secan, por ejemplo, haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y el disolvente es retirado.

20 Un compuesto de fórmula (II), en donde el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es alquilo  $C_{1-8}$ , o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{0-6}$ , puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (XIX):



en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$ , o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{0-6}$ , y X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un grupo halo tal como un grupo yodo.

25 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en el que el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno, se suspende en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y se calienta brevemente, por ejemplo, con una pistola de calor para dar una solución. A ésta se añade un compuesto de fórmula (XIX) en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y se añade una base adecuada, por ejemplo, DIPEA. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante la noche. Otro compuesto de fórmula (XIX) puede ser añadido y la agitación se continúa durante un período adicional de tiempo, por ejemplo, 18-30 horas, después otro compuesto de fórmula (XIX) puede ser añadido y la agitación se continúa durante un período adecuado de tiempo, por ejemplo, 72 horas. El disolvente después es retirado, por ejemplo, bajo una corriente de nitrógeno, para dar un compuesto de fórmula (II), en donde el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es alquilo  $C_{1-8}$ , o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{0-6}$ .

35 Un compuesto de fórmula (II), en el que el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno, puede prepararse a través de reducción, por ejemplo, hidrogenación de un compuesto de fórmula (IIP) como se define en el presente documento anteriormente.

40 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IIP) en un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, se hidrogena sobre paladio sobre carbón al 10 % a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 12-18 horas. La mezcla después se filtra, por ejemplo, Celite, bajo una atmósfera adecuada, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno, se lava con un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, y el disolvente se retira a través de evaporación al vacío para dar un compuesto de fórmula (II), en donde el grupo  $R^3$  como se define para un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno.

45 Un compuesto de fórmula (IIP) puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato, con un compuesto de fórmula (XII):



en la que  $R^{2P}$  es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (IIP) y U es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de bromo.

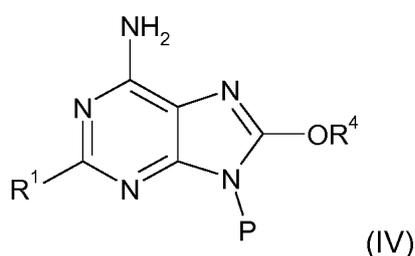
50 Por ejemplo, una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, se añade a una solución de la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (III) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida seca, y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 55-65 °C, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 1-1,5 horas. Un compuesto de fórmula (XII) se añade utilizando disolvente seco adicional para asegurar una completa transferencia del compuesto de fórmula (XII), y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, 50-60 °C durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 3-4 horas. La temperatura de la mezcla de reacción después se reduce a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 15-24 horas. La mezcla de reacción después se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a

45-55 °C y la agitación se continúa durante 4,5-5,5 horas más. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan, por ejemplo, sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, se concentran, y se secan bajo presión reducida. El producto bruto después se purifica, por ejemplo, a través de cromatografía.

- 5 Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse a partir de la sal de un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, la sal de trifluoroacetato, haciendo pasar una solución de la sal de un compuesto de fórmula (III) a través de una columna de intercambio de iones.

Por ejemplo, la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, una mezcla de metanol y diclorometano, y se carga a un cartucho pre-acondicionado de SPE aminopropilo. El cartucho se eluye con una mezcla de metanol y diclorometano, y el disolvente es retirado bajo presión reducida para dar un compuesto de fórmula (III).

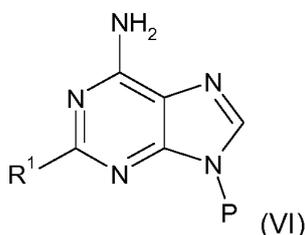
Una sal de un compuesto de fórmula (III) puede prepararse a través de desprotección de un compuesto de fórmula (IV):



- 15 en la que R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (I), T<sup>4</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (II), y P es un grupo protector, un grupo tetrahidro-2H-pirán-2-ilo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

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

Un compuesto de fórmula (III), por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula (III) tal como la sal de trifluoroacetato, también puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

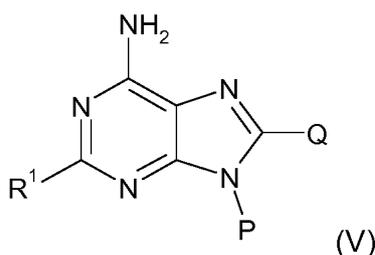


- 30 en la que R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y P es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (IV), con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo, N-bromosuccinimida, seguido por la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

Por ejemplo, a una solución del compuesto bruto de fórmula (VI) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, cloroformo seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, se añade un agente de halogenación adecuado, por ejemplo, N-bromosuccinimida, en porciones durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 5 minutos. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 25-35 minutos. La mezcla de reacción después se lava con agua y la capa orgánica se seca, por ejemplo, haciendo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentra bajo presión reducida. El sólido resultante se disuelve en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, metanol seco, y un

alcóxido adecuado, por ejemplo, una solución de metóxido de sodio en metanol, se añade a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 60-70 °C, con un condensador unido, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 12-18 horas. La mezcla de reacción después se enfría y se concentra bajo presión reducida. El residuo después se recoge en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, y se vacía en un medio acuoso adecuado, por ejemplo, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separa y se lava con más agua, se seca, por ejemplo, sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. A una solución de este material en un disolvente seco adecuado, tal como metanol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, se añade un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético. La reacción se agita durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 25-35 horas, y se concentra bajo presión reducida.

Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (V):



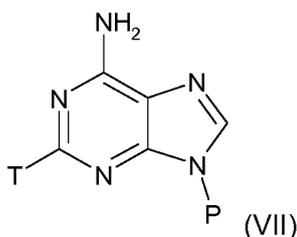
en la que R<sup>1</sup> es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (I), P es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (IV), y Q es átomo de hidrógeno, por ejemplo, un átomo de bromo, con un anión de alcóxido, por ejemplo,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

Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, se calienta a reflujo con una solución de un alcóxido adecuado, por ejemplo, metóxido de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 4-5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se reparte entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, y un medio acuoso adecuado, por ejemplo, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se lava, por ejemplo, con salmuera, y se seca, por ejemplo, haciendo pasar a través de una frita hidrófoba. El disolvente después se retira a presión reducida.

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloroformo, y se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0-0.5 °C. A esta solución se añade un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida, mientras se mantiene la temperatura por abajo de aproximadamente 3 °C. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, 2-3 °C durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 30-45 minutos, después se deja calentar a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, y se agita durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 5-7 horas. La mezcla de reacción después se lava con agua y la fase orgánica se seca y se separa de la fase acuosa utilizando, por ejemplo, una frita hidrófoba. El disolvente orgánico después se remueve y el producto bruto se purifica a través de, por ejemplo, cromatografía.

Un compuesto de fórmula (VI) en la que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



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

40  $R^1-M$  (XIII)

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

de fórmula (XIIS):



en la que el grupo  $R^1$  en el compuesto de fórmula (XIII) es el mismo que el grupo  $R^1$  en el disolvente de fórmula (XIIS).

- 5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIII) tal como *t*-butóxido de sodio se añade a un disolvente de fórmula (XIIS). La mezcla se agita hasta que sea homogénea, luego se añade un compuesto de fórmula (VII). La mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura adecuada, por ejemplo 100 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. El disolvente se retira sustancialmente a presión reducida y se reparte entre un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico, y agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se re-extrae con disolvente adicional. Entonces, las fases orgánicas se aíslan, se combinan, se secan usando un agente secante adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se retira mediante filtración y el disolvente se retira del producto a presión reducida.

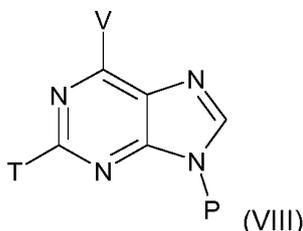
Un compuesto de fórmula (VI) en la que  $R^1$  es alquil  $C_{1-6}$ -amino puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XIV):



en la que  $R^1$  es alquil  $C_{1-6}$ -amino.

- Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se añade a una solución de un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo etilenglicol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, bajo una atmósfera inerte adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 110-130 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. Entonces, la reacción se enfría hasta una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, se diluye con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se seca con un agente secante adecuado, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida dando un compuesto de fórmula (VI) en la que  $R^1$  es alquil  $C_{1-6}$ -amino.

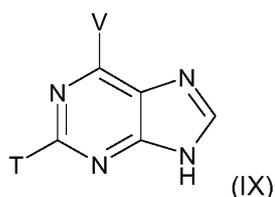
- 25 Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



- en la que P es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII), y T es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII) y V es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución de amoníaco en alcohol *iso*-propílico.

- Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VIII) se calienta con una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución 2 M de amoníaco en alcohol *iso*-propílico, a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-6 horas. Entonces, la mezcla de reacción se deja reposar a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. Se añade una cantidad adicional de la solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución 2 M de amoníaco en alcohol *iso*-propílico, para romper la torta resultante y la mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 8-10 horas, hasta que la reacción se complete. Se añade agua a la mezcla de reacción y el sólido se retira mediante filtración, se lava con un medio de lavado adecuado, por ejemplo una mezcla de alcohol *iso*-propílico y agua, y luego se seca, por ejemplo mediante secado al aire bajo succión dando una primera cosecha de un compuesto de fórmula (VII). El filtrado se deja reposar durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 12-18 horas, y la segunda cosecha resultante de un compuesto de fórmula (VII) se aísla mediante filtración y se seca.

Un compuesto de fórmula (VII) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



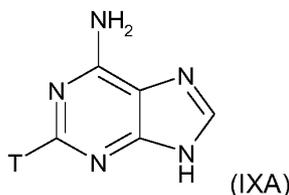
en la que T es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII) y V es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VIII), con un compuesto de fórmula (XV):

5  $P^U-H$  (XV)

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

10 Por ejemplo, se añade ácido *p*-toluensulfónico monohidratado a una solución de un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo acetato de etilo seco. La mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, y se añade un compuesto de fórmula (XV). La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas, y el disolvente se retira a presión reducida. Una suspensión del sólido resultante en una solución alcohólica de amoníaco, por ejemplo una solución 2 M de amoníaco en alcohol *iso*-propílico, se calienta bajo una atmósfera inerte adecuada, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo 60-70 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas, con un condensador unido. La mezcla de reacción se vierte en agua y se deja enfriar durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. El precipitado resultante se aísla mediante filtración y se seca.

Un compuesto de fórmula (VII) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXA):



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

$P^U-E$  (XVE)

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

30 Por ejemplo, un agente protector adecuado, por ejemplo N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, se añade a una suspensión con agitación de un compuesto de fórmula (IXA), en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo acetonitrilo anhidro, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2-4 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura adecuada, por ejemplo 0-5 °C. Entonces, una solución de un compuesto de fórmula (XVE), en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo acetonitrilo anhidro, se añade lentamente seguido por la adición gota a gota de un ácido de Lewis, por ejemplo trifluorometansulfonato de trimetilsililo. La temperatura de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 8-12 °C, y la agitación se mantiene durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 1-2 horas. Entonces, la mezcla se extingue mediante la adición de carbonato sódico 1 M. La fase orgánica se enfría hasta 0 °C con agitación. Entonces, el sólido precipitado se recoge, por ejemplo mediante filtración, y se seca.

Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XV).

40 Por ejemplo, a un compuesto de fórmula (IX) se le añade un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo, seguido por ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla se calienta hasta una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, y luego se añade un compuesto de fórmula (XV). Entonces, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas. Entonces, el disolvente se retira de la mezcla de reacción a presión reducida dando un compuesto de fórmula (VIII).

Un compuesto de fórmula (X) en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y el grupo  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo, puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (X), en la que el grupo  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula (XVI):



5 en la que W es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de yodo.

Por ejemplo, a una solución de agitación de un compuesto de fórmula (X) y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida seca, se añade a un compuesto de fórmula (XVI). La mezcla de reacción después se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 10-15 horas. El disolvente es parcialmente retirado bajo presión reducida y el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. La capa acuosa se lava con más disolvente orgánico, y la fase orgánica combinada se seca, por ejemplo, utilizando una frita hidrófoba, y se concentra bajo presión reducida para producir un compuesto de fórmula (X), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo.

10 Alternativamente, a una solución de agitación de una sal de un compuesto de fórmula (X), por ejemplo, la sal de clorhidrato, y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, acetonitrilo seco, se añade un compuesto de fórmula (XVI). La mezcla de reacción después se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 3-6 horas. El disolvente es parcialmente retirado bajo presión reducida y el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. La capa acuosa se lava con más disolvente orgánico, y la fase orgánica combinada se seca, por ejemplo, utilizando una frita hidrófoba, y se concentra bajo presión reducida para producir un compuesto de fórmula (X), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo.

15 Alternativamente, a una solución de agitación de un compuesto de fórmula (X) y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio en un disolvente seco, por ejemplo, N,N-dimetilformamida seca, se añade un compuesto de fórmula (XVI). La mezcla de reacción se calienta, y se enfría a temperatura ambiente utilizando, por ejemplo, un baño de agua fría. Después de un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 1-3 horas, el disolvente es retirado bajo presión reducida, el residuo se trata con agua y se extrae tres veces con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y después salmuera, se secan, por ejemplo, haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y el disolvente es retirado bajo presión reducida para producir un compuesto de fórmula (X), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo.

20 Un compuesto de fórmula (XI), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo, puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (X), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo con un compuesto de fórmula (XVII):



en la que X es un átomo de hidrógeno, por ejemplo, un átomo de bromo.

Por ejemplo, una solución acuosa al 48 % de un compuesto de fórmula (XVII) se añade a un compuesto de fórmula (X), en la que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$  y  $R^3$  está unido al átomo de nitrógeno del heterociclo y la mezcla de agitación se calienta a reflujo durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo 5-7 horas. Después de enfriar, el disolvente es retirado bajo presión reducida, el residuo se trata con agua, y se hace básico a través de la adición de una base adecuada, por ejemplo, una solución acuosa de 1M de carbonato de potasio. La mezcla después se agita con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, se filtra para retirar el sólido no deseado, y el filtrado se separa. La capa acuosa se extrae más con disolvente orgánico y los extractos combinados se lavan con salmuera diluida, se secan, por ejemplo, haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y el disolvente se retira bajo presión reducida.

Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



en la que  $R^{2P}$  es como se define en el presente documento anteriormente para un compuesto de fórmula (IIP), con tetrabromometano.

50 Por ejemplo, se añade el tetrabromometano a una solución de un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 °C, y se añade una solución de trifenilfosfina en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno. Después de un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 0,5-2 horas a una temperatura adecuada, por ejemplo, 0 °C, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica, por ejemplo, a través de cromatografía.

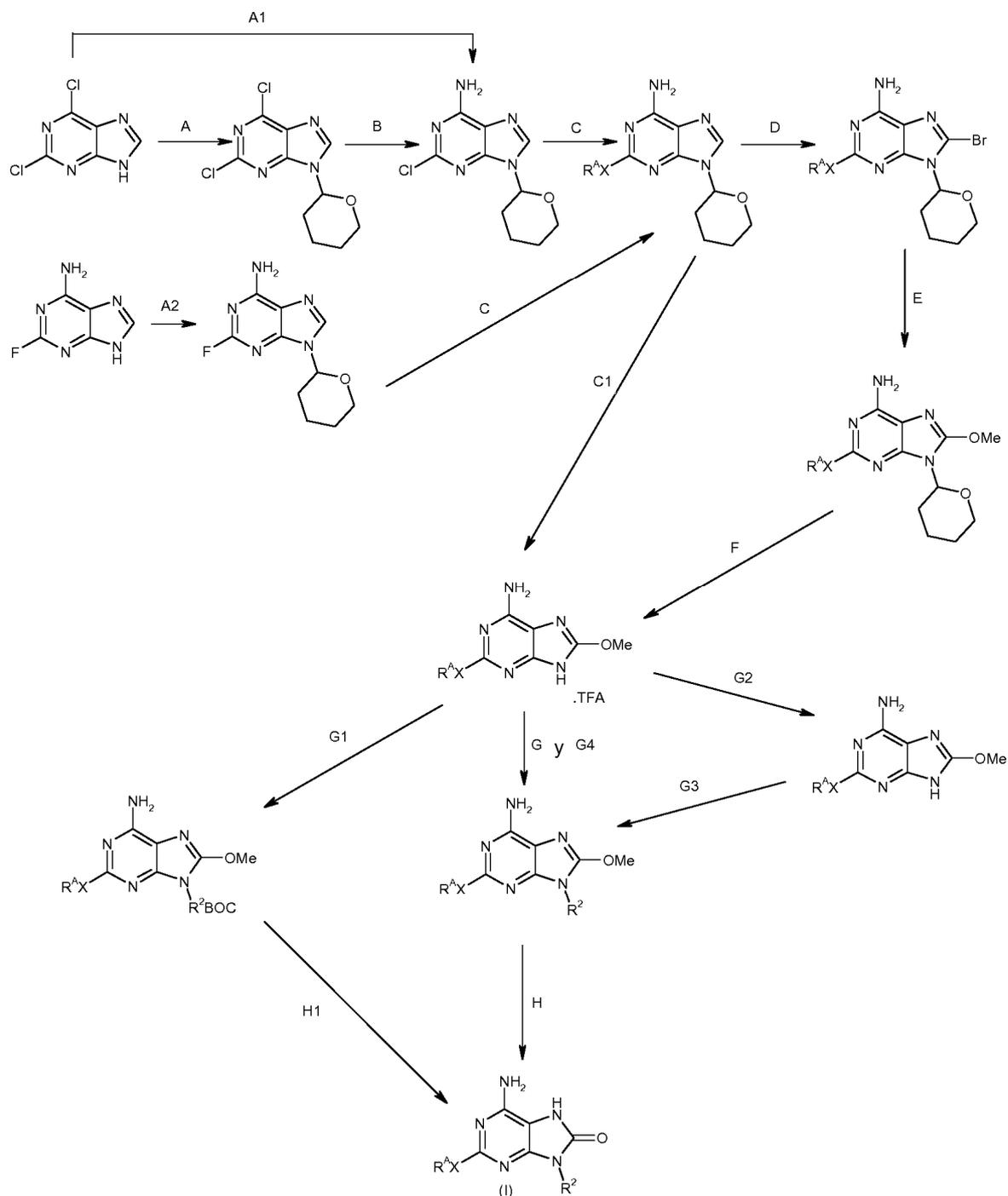
55

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas como se usan en el presente documento. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas no definidas más adelante en el presente documento será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia.

5	DCM	Diclorometano
	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	EtOAc	Acetato de etilo
	Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
10	H	horas
	HCl	Ácido clorhídrico
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	ISCO Companion	Equipo de cromatografía ultrarrápida automatizada con análisis de fracciones mediante absorción UV disponible de Presearch Limited, Basingstoke, Hants. RG24 8PZ, RU
15	MDAP HPLC	HPLC de fase inversa en una columna C <sub>18</sub> usando un gradiente de dos disolventes y análisis de las fracciones mediante espectroscopia de masas por electropulverización.
	MeOH	Metanol
	min	minutos
	NBS	N-bromosuccinimida
20	Arrastre	Retiración de disolvente a presión reducida
	TBME	butil metil éter terciario
	TFA	Ácido trifluoroacético
	iPr	<i>iso</i> -Propilo
	t-Bu	terc-Butilo
25	Ms	Mesilo
	Ac	Acetilo
	n-Bu	n-Butilo
	Ph	Fenilo
	Ta	temperatura ambiente
30	Los procedimientos de síntesis descritos anteriormente en el presente documento se resumen en el Esquema 1.	

Esquema 1



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

- 5 A Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo 50 °C durante 3-6 horas.
- A1 Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo 50 °C durante 1 hora, luego amoniaco/iPrOH, por ejemplo 60 °C durante 4 horas, luego añadir agua y enfriar hasta temperatura ambiente durante 12-18 horas.
- 10 A2 BSA en MeCN, reflujo, enfriar hasta 0 °C, luego acetato de THP en MeCN, calentar hasta 10 °C, luego NaHCO<sub>3</sub> (ac.)

- B Amoniaco/iPrOH, por ejemplo 50 °C durante 5 horas, luego temperatura ambiente durante 12-18 horas, luego 50 °C durante 9 horas.
- C Para X = NH, R<sup>A</sup> = alquilo C<sub>1-6</sub>: R<sup>A</sup>NH<sub>2</sub>/etilenglicol, por ejemplo 120 °C durante 12-18 horas. Para Z = O, R<sup>A</sup> = alquilo C<sub>1-6</sub>: R<sup>A</sup>ONa/BuOH/dimetoxietano, por ejemplo, 93-110 °C durante 12-18 horas.
- 5 C1 NBS en CHCl<sub>3</sub>, por ejemplo, 0-5 °C durante 30 minutos, luego temperatura ambiente durante 0,5-1 hora, luego, por ejemplo, NaOMe/metanol en N<sub>2</sub>/60-70 °C/12-18 horas, luego TFA/MeOH, por ejemplo, temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- D NBS en CHCl<sub>3</sub>, por ejemplo, 0-5 °C durante 30 minutos, luego temperatura ambiente durante 36-48 horas.
- E NaOMe/MeOH, por ejemplo, reflujo 4-6 horas.
- 10 F TFA/MeOH, por ejemplo, temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- G K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, luego R<sup>2</sup>Br, por ejemplo, 60 °C durante 1-1,5 horas, luego 50 °C durante 3-6 horas, luego temperatura ambiente durante 12-72 horas, luego 50 °C durante 3-6 horas.
- G1 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, luego BOC-R<sup>2</sup>-Br/DMF, luego 50 °C durante 3 horas, luego temperatura ambiente durante 16 horas, luego 50 °C durante 5 horas.
- 15 G2 Solución en MeOH/DCM eluida a través de un cartucho de ESP aminopropilo con MeOH/DCM.
- G3 THF/1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina/tributilfosfina. Agitar a temperatura ambiente, 12-18 horas.
- G4 R<sup>2</sup>P-Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF, luego H<sub>2</sub>, Pd/C a temperatura ambiente durante 18 horas, luego R<sup>2</sup>-Br, DIPEA/DMF a 50 °C durante 15-24 horas.
- H HCl/metanol, luego temperatura ambiente durante 5 horas.
- 20 H1 HCl/dioxano, luego temperatura ambiente durante 4,5 horas.

Los compuestos de fórmulas (IX), (IXA), (X), (XI), (XII), (XIII), (IXA), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), y (XIX) están disponibles en el mercado, por ejemplo, de *Sigma-Aldrich*, *RU*, o puede prepararse por analogía a procedimientos conocidos, por ejemplo los descritos en textos de referencia habituales de la metodología de síntesis tales como *J. March, Advanced Organic Chemistry, 6ª edición (2007), WileyBlackwell*, o *Comprehensive Organic Synthesis (Trost B.M. y Fleming I. (Eds.), Pergamon Press, 1991)*, incorporado cada uno en el presente documento por referencia ya que se refiere a tales procedimientos.

25

Los ejemplos de otros grupos protectores que pueden emplearse en las rutas de síntesis descritas en el presente documento y los medios para su retirada pueden encontrarse en *T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006*, incorporado en el presente documento por referencia ya que se refiere a tales procedimientos.

30

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos anteriormente descritos en el presente documento pueden emplearse los procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de nieve carbónica/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo, extracción de o en disolventes acuosos o no acuosos. Pueden emplearse procedimientos convencionales de secado de disolventes orgánicos, disoluciones o extractos tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, o pasar a través de una frita hidrófoba. Si se requieren pueden usarse procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en sílice o cromatografía de fase inversa. La cristalización puede realizarse usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que las temperaturas y los tiempos de reacción específicos pueden determinarse normalmente mediante técnicas de monitorización de la reacción, por ejemplo, cromatografía en capa fina y CL-EM.

35

40

Cuando corresponda, las formas isoméricas individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cristalización fraccionada de derivados diaestereoisoméricos o cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC quiral).

45

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

Los aspectos de la invención se ilustran por referencia a los siguientes Ejemplos.

#### Detalles experimentales generales

50 Los compuestos se nombraron usando el software de nombres químicos ACD/Name PRO 6.02 de Advanced

## ES 2 640 535 T3

Chemistry Developments Inc. Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá.

Los detalles experimentales de los sistemas A-D de CLEM como se citan el presente documento son del siguiente modo:

### Sistema A

- 5 Columna: 50 mm x 2,1 mm de d.i., 1,7 m Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
Velocidad de flujo: 1 ml/min.  
Temp.: 40 °C  
Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm  
10 Espectro de masas: registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.  
Disolventes:

- A: 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua  
B: 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

Gradiente:

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

15

### Sistema B

- Columna: 30 mm x 4,6 mm de d.i., 3,5 µm, columna Sunfire C<sub>18</sub>  
Velocidad de flujo: 3 ml/min.  
Temp: 30 °C  
20 Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm  
Espectro de masas: registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.  
Disolventes:

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

Gradiente:

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

### Sistema C

- 30 Columna: 50 mm x 2,1 mm de d.i., 1,7 µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
Velocidad de flujo: 1 ml/min.  
Temp: 40 °C  
Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm  
Espectro de masas: registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.  
35 Disolventes:

- A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

## ES 2 640 535 T3

Gradiente:

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

### Sistema D

Columna: 50 mm x 4,6 mm de d.i., 3,5  $\mu$ m, columna XBridge C<sub>18</sub>

Velocidad de flujo: 3 ml/min.

5 Temp: 30 °C

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.

Disolventes:

10 A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

Gradiente:

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

15 Los espectros de masa se obtuvieron utilizando un análisis de Floinject y se obtuvieron utilizando las siguientes condiciones:

El análisis de Floinject se condujo a través de inyección directa al espectrómetro de masas. Disolventes a 30 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

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

El gradiente isocrático empleado fue:

Tiempo (min)	Velocidad de Flujo (ml/min)	% A	% B
0	1,5	30	70
1,5	1,5	30	70

Los espectros de masa se registraron a 0,3 minutos en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.

25 La purificación cromatográfica se realizó normalmente usando cartuchos de gel de sílice previamente cargados. El Flashmaster II es un sistema de cromatografía ultrarrápida multiusuario automatizado disponible de Argonaut Technologies Ltd. que utiliza cartuchos de extracción en fase sólida (EFS) de fase normal desechables (2 g a 100 g). Proporciona el mezclado cuaternario de disolventes en línea para permitir que se ejecuten procedimientos en gradiente. Las muestras se ponen en cola usando el software de acceso abierto multifuncional que gestiona disolventes, velocidades de flujo, condiciones del perfil de gradiente y de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable Knauer y dos colectores de fracciones Gilson FC204 que permiten el corte, la recogida y el seguimiento automatizados de picos.

30 La retirada de disolventes usando una corriente de nitrógeno se realizó a 30-40 °C en un sistema GreenHouse Blowdown disponible de Radleys Discovery Technologies Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ, RU.

35 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en tanto CDCl<sub>3</sub> como DMSO-*d*<sub>6</sub> en tanto un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX como Varian Unity 400, todos trabajando a 400 MHz. El patrón interno usado fue o

tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para  $\text{CDCl}_3$  o 2,50 ppm para  $\text{DMSO}-d_6$ .

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un instrumento Waters Micromass (sub-compañía) Q-Tof (Quadrupole Time of Flight) última API Instrument.

- 5 La HPLC autopreparativa dirigida a la masa se realizó a las condiciones facilitadas más adelante. La detección UV era una señal promediada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masa se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de modo positivo y negativo de barrido alterno.

#### Procedimiento A

El Procedimiento A se realizó en una columna XBridge  $\text{C}_{18}$  (normalmente 150 mm x 19 mm de d.i., 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

- 10 A = bicarbonato de amonio 10 mM acuoso ajustado a pH 10 con solución de amoniaco.  
B = acetonitrilo.

#### Procedimiento B

El Procedimiento B se realizó en una columna Sunfire  $\text{C}_{18}$  (normalmente 150 mm x 30 mm de d.i., 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

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

#### Procedimiento C

El Procedimiento C se realizó en una columna Sunfire  $\text{C}_{18}$  (normalmente 150 mm x 30 mm de d.i., 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

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

#### Procedimiento D

El Procedimiento D se realizó en una columna Atlantis  $\text{C}_{18}$  (normalmente 100 mm x 30 mm de d.i., 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

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

### **Ejemplos**

#### Intermedio 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-9H-purina



- 30 A 2,6-dicloropurina (25,0 g) (disponible de, por ejemplo, *Aldrich, RU*) se añadió acetato de etilo (260 ml), seguido de ácido *p*-toluensulfónico (0,253 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C y luego se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (16,8 g). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo (36,9 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,35 (1H, s), 5,77 (1H, dd), 4,20 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

35

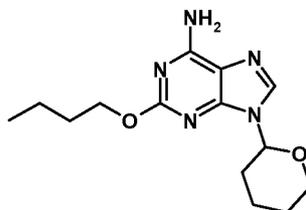
Intermedio 2: 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

5 Se calentó 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (36,9 g) con amoníaco 2 M en isopropanol (250 ml) a 50 °C durante 5 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió una cantidad adicional de amoníaco 2 M en isopropanol (100 ml) para romper la torta resultante y la mezcla de reacción se calentó durante 9 horas más hasta que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se añadió agua (70 ml) y el sólido amarillo se separó por filtración. El sólido se lavó con alcohol isopropílico:agua (5:1 (v/v), 60 ml) y luego se secó al aire bajo succión dando una primera cosecha. El filtrado se volvió a filtrar después de reposar durante la noche para aislar el precipitado y ambos sólidos se secaron a vacío. La primera cosecha era pura, mostrando el material de la segunda cosecha una impureza muy minoritaria (señal ancha aislada de 3,5 ppm no observada en la primera cosecha), pero por lo demás idéntica. Primera cosecha sólida (28,4 g), segunda cosecha sólida (3,42 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (1H, s), 5,98 (2H, s ancho), 5,70 (1H, dd), 4,16 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,15-1,60 (6H, superposición m).

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

15 A una solución de 2,6-dicloropurina (25 g) (disponible de, por ejemplo, *Aldrich, RU*) en acetato de etilo seco (200 ml) se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (235 mg). La reacción se calentó hasta 50 °C y de una vez se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (18,1 ml). La reacción se dejó con agitación a 50 °C durante 1 hora y el disolvente se retiró a presión reducida. Esto proporcionó un sólido amarillo. Una suspensión de este sólido (~36 g) en amoníaco 2,0 M en isopropanol (460 ml) se calentó en nitrógeno a 60 °C durante 4 horas con un condensador unido. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se dejó enfriar durante la noche. El precipitado se filtró y se secó en un evaporador rotatorio (60 °C) durante 30 min proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino, 31 g (93 %, 2 etapas).

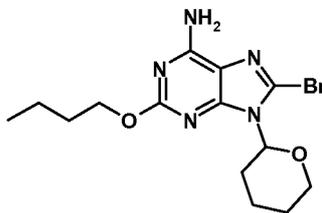
25 EM calc. para (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O)<sup>+</sup> = 254, 256  
EM hallada (electropulverización): (M)<sup>+</sup> = 254, 256 (3:1)  
RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 8,43 (1H, s), 7,82 (2H, s), 5,55 (1H, dd), 4,00 (1H, m), 3,69 (1H, m), 2,21 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,56 (2H, m).

Intermedio 3: 2-(Butoxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

30 A butan-1-ol (76 ml) se añadió en partes terc-butóxido de sodio (15,2 g) (Nota: la mezcla de reacción se calienta). Lo anterior se agitó hasta que fue homogéneo (aproximadamente 15 min) antes de añadir 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10,00 g) a la solución amarilla pálida resultante. Entonces, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se arrastró para retirar tanto butan-1-ol como fuera posible antes de repartirse entre éter dietílico y agua. La fase de éter dietílico se separó y la acuosa se re-extrajo adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (anhidro).  
35 El sulfato de magnesio se separó por filtración y el filtrado se arrastró dando un aceite viscoso marrón que se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 veces) y se colocó a alto vacío durante la noche, se transfirió a un nuevo matraz con diclorometano y se arrastró, se colocó a alto vacío dando el compuesto del título como un vidrio marrón (9,45 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,85 (1H, s), 5,92 (2H, s ancho), 5,64 (1H, d), 4,32 (2H, t), 4,14 (1H, m), 3,75 (1H, m), 2,10–1,95 (3H, superposición m), 1,81–1,58 (5H, superposición m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

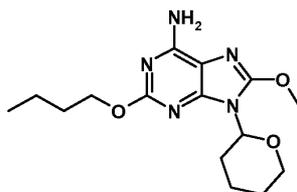
Intermedio 4: 8-Bromo-2-(butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 5 Se disolvió 2-(butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (9,45 g) en cloroformo (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo). A esta solución se añadió en partes N-bromosuccinimida (6,07 g) manteniéndose la temperatura por debajo de 3 °C. Esto dio una solución verde oscura, se agitó a 2,5 °C durante 30 min antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 6 horas. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml, dos veces). La fase orgánica se secó/separó usando una frita hidrófoba y se evaporó dando una goma marrón oscura que se purificó mediante cromatografía en sílice (120 g) (ISCO) usando una elución en gradiente del 0–50 % de acetato de etilo:ciclohexano proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8,37 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,61 (1H, dd), 5,49 (2H, s ancho), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,11 (1H, d ancho), 1,89–1,45 (6H, superposición m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

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



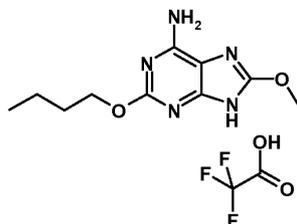
- 20 Se calentó 8-bromo-2-(butoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (8,37 g) a reflujo con metóxido de sodio al 25 % en metanol (14,44 ml) y metanol (65 ml) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se repitió la extracción en acetato de etilo. La fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (dos veces). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba después de separarse la acuosa y se evaporó dando una goma marrón transparente que se colocó a alto vacío dando una espuma (7,52 g) que colapsó en una goma (7,34 g) a presión ambiente y solidificó durante la noche dando el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

EM calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup> = 321

25 EM hallada (electropulverización): (M+H)<sup>+</sup> = 322

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,50 (1H, dd), 5,17 (2H, s ancho), 4,29 (2H, t), 4,12 (3H, s y 1H, m), 3,70 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,82–1,63 (6H, superposición m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

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



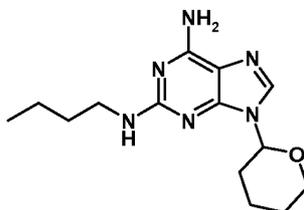
- 30 A una solución de 2-(butoxi)-8-(metoxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,34 g) en metanol (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana dando una suspensión. La mezcla de reacción se concentró a un pequeño volumen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

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

EM hallada (electropulverización):  $(M+H)^+$  = 238

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

5 Intermedio 7: *N*<sup>2</sup>-Butil-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina



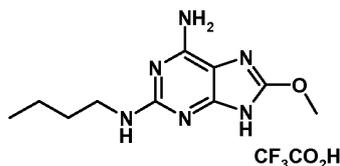
10 A una solución de 2-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (10 g) en etilenglicol seco (50 ml) a temperatura ambiente y en nitrógeno se añadió *n*-butilamina (16 ml) de una vez. La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se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

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

EM hallada (electropulverización):  $(M+H)^+$  = 291

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

Intermedio 8: Sal de ácido trifluoroacético de *N*<sup>2</sup>-Butil-8-metoxi-9*H*-purin-2,6-diamina



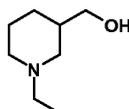
20 A una solución de *N*<sup>2</sup>-butil-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina bruta (aproximadamente 10,2 g) en cloroformo seco (100 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-bromosuccinimida (6,3 g) en partes durante 5 min. La solución oscura se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío. Esto proporcionó un sólido beis que se disolvió en metanol seco (100 ml) y a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió solución de metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 24 ml) de una vez. La reacción se calentó a 65 °C, con un condensador unido, durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo naranja resultante se recogió en acetato de etilo (150 ml) y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío. A este material en metanol seco (70 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (7 ml) de una vez. La reacción se agitó durante 30 horas y se concentró a vacío dando un sólido marrón oscuro. Éste se recogió en éter dietílico (20 ml) y se trituró. El sólido se filtró proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (3,3 g, 35 %, 4 etapas).

EM calc. para  $(C_{10}H_{16}N_6O)^+$  = 236

EM hallada (electropulverización):  $(M+H)^+$  = 237

30 RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\delta$  13,3-12,3 (1H, m a), 8,6-7,3 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,28 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,33 (2H, m), 0,89 (3H, t) (los protones intercambiables restantes no están claros).

35 Intermedio 9: *N*-Etil-3-piperidinmetanol



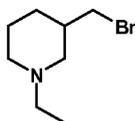
40 A una solución de agitación de 3-piperidinmetanol (2 g) y carbonato de potasio (6 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (15 ml) se añadió yodoetano (1,53 ml). La reacción se entibió y se enfrió a temperatura ambiente usando un baño de agua fría. Después de 2 horas, el disolvente se dividió, el residuo se trató con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua después salmuera, se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite transparente, rendimiento 1,53 g, 61 %.

EM calc. para  $(C_8H_{17}NO)^+ = 143$

EM hallada (electropulverización):  $(M+H)^+ = 144$

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,66 (1H, m), 3,54 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,39 (2H, q), 2,15-2,05 (1H, m), 2,05-1,92 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,75-1,66 (1H, m), 1,66-1,55 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,08(3H, t) (OH no claro).

5 Intermedio 10: 3-(Bromometil)-1-etilpiperidina



10 Se añadió bromuro de hidrógeno acuoso al 48 % (16 ml) a N-etil-3-piperidinmetanol (1,53 g) y la mezcla de agitación se llevó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, el disolvente se dividió, el residuo se trató con agua y se hizo básico a través de la adición de 1M carbonato de potasio acuoso. La mezcla se agitó con diclorometano, se filtró para retirar el sólido no deseado, y el filtrado se separó. La capa acuosa además se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera diluida, se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se dividió para dar el compuesto del título como un aceite pálido (1,4 g).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,32 (2H, m), 3,0 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,41 (2H, m), 2,02-1,53 (6H, m), 1,12-1,0 (4H, m).

Intermedio 11: 2-Butoxi-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-8-metoxi-9H-purin-6-amina



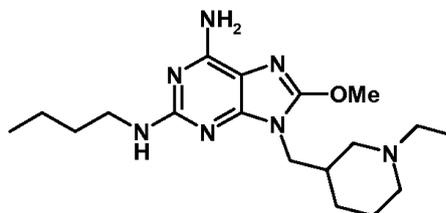
15 Una mezcla de agitación de sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (200 mg) y carbonato de potasio (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se calentó con agitación a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 3-(bromometil)-1-etilpiperidina (141 mg) y la mezcla de agitación se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de 16 horas a temperatura ambiente, el calentamiento a 50 °C se continuó durante 3 horas más para completar la reacción. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua después salmuera, se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se dividió para dar un aceite marrón. Esto se purificó a través de cromatografía de fase inversa  $C_{18}$  utilizando agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %) -acetonitrilo (que contiene ácido fórmico al 0,05 %) como eluyente (10-45 %) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para retirar el acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se hizo básica con carbonato ácido de sodio saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase, después se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (99 mg).

ES calc. para  $(C_{18}H_{30}N_6O_2)^+ = 362$

EM hallada (electropulverización):  $(M+H)^+ = 363$

30 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,09 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,09 (3H, s), 3,81 (2H, m), 2,82 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,36 (2H, m), 2,18 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,82-1,59 (5H, m), 1,50 (3H, m), 1,02(4H, m), 0,96 (3H, t).

Intermedio 12: N<sup>2</sup>-Butil-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina

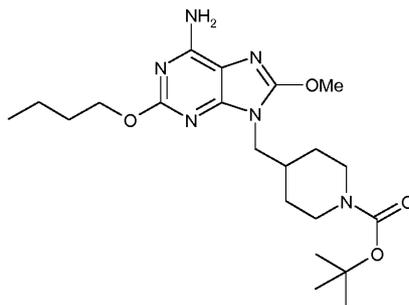


35 Una mezcla de agitación de sal de ácido trifluoroacético de N<sup>2</sup>-butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (200 mg) y carbonato de potasio (236 mg) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se calentó con agitación a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 3-(bromometil)-1-etilpiperidina (141 mg) y la mezcla de agitación se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de 72 horas a temperatura ambiente, el calentamiento a 50 °C se continuó durante 6 horas más para completar la reacción. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua después salmuera, se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se dividió para dar un aceite marrón. Esto se purificó a través de cromatografía de fase inversa  $C_{18}$  utilizando agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %) -acetonitrilo (que contiene ácido fórmico al 0,05 %) como

eluyente (5-35 %) y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para retirar acetonitrilo. La mezcla acuosa restante se hizo básica con carbonato ácido de sodio saturado, se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron haciendo pasar a través de un cartucho de separación de fase después se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite transparente (120 mg).

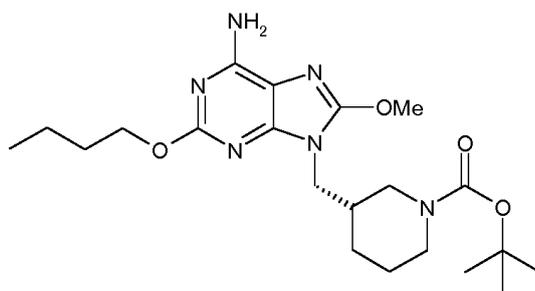
- 5 ES calc. para  $(C_{18}H_{31}N_7O)^+ = 361$   
 ES hallada (electropulverización):  $(M+H)^+ = 362$   
 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,89 (2H, s), 4,56 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,36 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,36 (2H, m), 2,17 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,81-1,50 (6H, m), 1,40 (2H, m), 1,03 (4H, m), 0,94 (3H, t).

Intermedio 13: 4-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



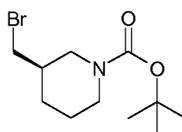
- 10 Se añadió carbonato de potasio (650 mg) a una solución de sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (550 mg) en N,N-dimetilformamida seca (5,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 4-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg) utilizando DMF adicional (1,5 ml) para transferir el bromuro residual y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de 16 horas a temperatura ambiente, el calentamiento a 50 °C se continuó durante otras 5 horas para completar la reacción. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se secaron bajo alto vacío. La purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en cloroformo de 1 – 2,5 % proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (640 mg).
- 15 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,14 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,11 (3H, s), 3,81 (2H, d), 2,65 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,77 (3H, p), 1,57-1,45 (14H, m), 1,26-1,17 (2H, m), 0,97 (3H, t).
- 20

Intermedio 14: (3R)-3-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 25 Preparado similarmente al Intermedio 13 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina y (3S)-3-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.  
 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,13 (2H, s), 4,26 (2H, t), 4,11 (3H, s), 3,80-3,88 (4H, m), 2,82 (1H, t), 2,68 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,78 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,41-1,54 (13H, m), 0,96 (3H, t).

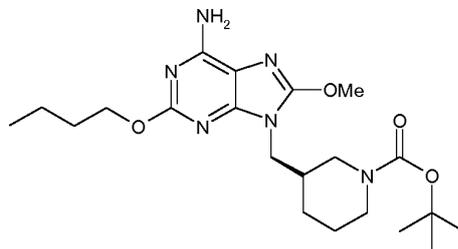
Intermedio 15: (3R)-3-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 30 Se añadió tetrabromometano (1,23 g) a una solución de (3R)-3-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg) en cloruro de metileno (2,7 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de trifetilfosfina (731 mg) en cloruro de metileno (2,7 ml). Después de 1 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se concentró y directamente se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo 1:15 seguido por 1:10 para producir el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (627 mg).

TLC acetato de etilo/heptano 1:2: Rf 0,55

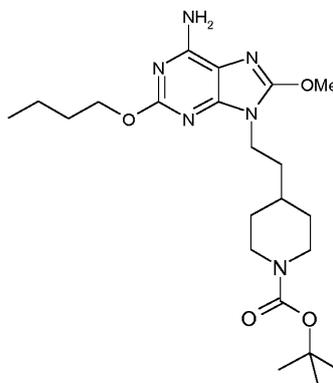
Intermedio 16: (3S)-3-([6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 Preparado similarmente al Intermedio 13 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina y (3R)-3-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,46 (2H, s), 4,27 (2H, t), 4,11 (3H, s), 3,79-3,88 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,41-1,52 (13H, m), 0,96 (3H, t).

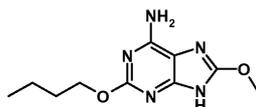
Intermedio 17: 4-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



10 Preparado similarmente al Intermedio 13 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

TLC cloroformo/metanol 9:1: Rf 0,81

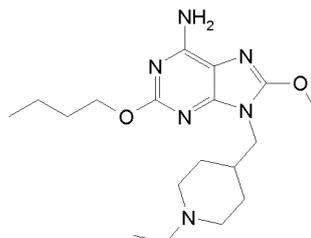
Intermedio 18: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



15 Se disolvió trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (2,4 g, 6,83 mmol) en metanol/diclorometano (1:1, 20ml) y se cargó en SPE de aminopropilo pre-acondicionado (50 g). El cartucho se eluyó con metanol/diclorometano (1:1, 200 ml) y el disolvente se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,38 g).

CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,65 min; MH<sup>+</sup> 238

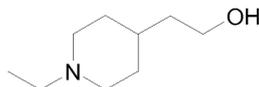
20 Intermedio 19: 2-(Butiloxi)-9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



25 Se disolvieron 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (300 mg, 1,264 mmol), (1-etil-4-piperidinil)metanol (362 mg, 2,53 mmol) y tributilfosfina (0,624 ml, 2,53 mmol) en THF (12 ml). Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (638 mg, 2,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna, cargando en diclorometano y se purificó en

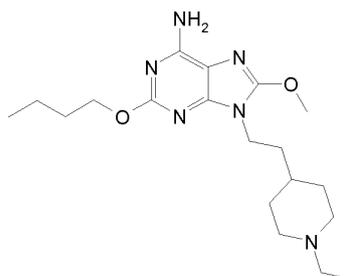
- 5 sílice (Si) 20g Flashmaster II utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano+0-20 % metanol (+1 %Et<sub>3</sub>N) de 0-100 % durante 30 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío. El material (300 mg) se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO 3 ml y se volvió a purificar a través de Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys para dar el compuesto del título como una goma transparente (60 mg).  
CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,57 min; MH<sup>+</sup> 363

Intermedio 20: 2-(1-Etil-4-piperidinil)etanol



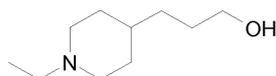
- 10 A una solución de agitación de 2-(4-piperidinil)etanol (1 g, 7,74 mmol) y carbonato de potasio (2,67 g, 19,35 mmol) en DMF seca (10ml) se añadió yodoetano (0,687 ml, 8,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró parcialmente al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se lavó con más acetato de etilo y las capas orgánicas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como una mezcla con DMF residual como un aceite transparente, 1,55 g
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,96 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H) 1,03 - 1,15 (m, 2 H) 1,29 - 1,37 (m, 3 H) 1,55 - 1,63 (m, 2 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 2,25 (q,  $J=7,3$  Hz, 2 H) 2,73 (s, 6 H DMF residual) 2,77 - 2,84 (m, 2 H) 2,89 (s, 6 H DMF residual) 3,31 (s, 1 H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H) 4,27 - 4,32 (m, 1 H) 7,95 (s, 2 H DMF residual).

Intermedio 21: 2-(Butiloxi)-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



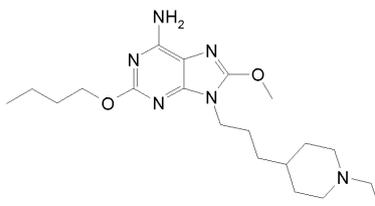
- 20 Preparado similarmente al Intermedio 19 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(1-etil-4-piperidinil)etanol.  
CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,61 min; MH<sup>+</sup> 377

Intermedio 22: 3-(1-Etil-4-piperidinil)-1-propanol

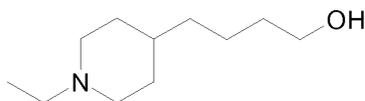


- 25 Preparado similarmente al Intermedio 20 a partir de clorhidrato de 3-(4-piperidinil)-1-propanol.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,96 (t,  $J=7,2$  Hz, 3 H) 1,01 - 1,23 (m, 5 H) 1,36 - 1,45 (m, 2 H) 1,56 - 1,63 (m, 2 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 2,22 - 2,29 (m, 2 H) 2,73 (s, 17 H DMF residual) 2,81 (d,  $J=11,54$  Hz, 2 H) 2,86 - 2,92 (m, 18 H DMF residual) 3,30 - 3,39 (m, 3 H) 4,30 - 4,36 (m, 1 H) 7,95 (s, 8 H DMF residual)

Intermedio 23: 2-(Butiloxi)-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

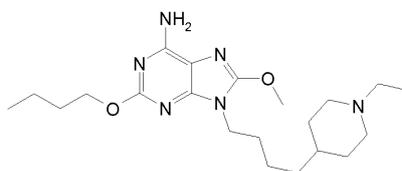


- 30 Preparado similarmente al Intermedio 19 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(1-etil-4-piperidinil)-1-propanol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,31 min; MH<sup>+</sup> 391

Intermedio 24: 4-(1-Etil-4-piperidinil)-1-butanol

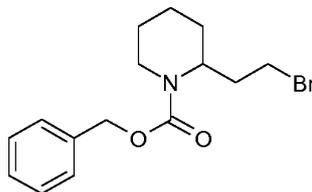
A una solución de agitación de clorhidrato de 4-(4-piperidinil)-1-butanol (4,51 g, 23,28 mmol) y carbonato de potasio (8,04 g, 58,2 mmol) en acetonitrilo seco (60 ml) se añadió yodoetano (2,070 ml, 25,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (1 x 30ml) después diclorometano (1x 30 ml), las capas orgánicas se secaron haciendo pasar a través de una frita hidrófoba), se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla (2,41 g).

ES (Floinject): MH<sup>+</sup> 186

Intermedio 25: 2-(Butiloxi)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

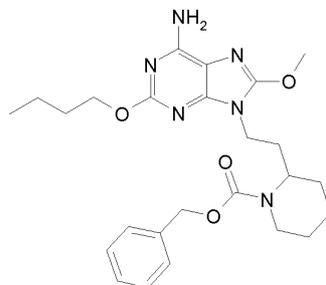
Preparado similarmente al Intermedio 19 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 2-(1-etil-4-piperidinil)-1-butanol.

CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,45min; MH<sup>+</sup> 405

Intermedio 26: 2-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

A una solución de 2-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,76 g, 6,70 mmol) en diclorometano anhidro (29 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (4,44 g, 13,39 mmol). La solución resultante se enfrió en hielo/agua. Una solución de trifenilfosfina (1,76 g, 6,70 mmol) en 10 ml de DCM seco se añadió gota a gota durante 30 minutos. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La solución de reacción se redujo en un volumen a <10 ml (opaco) y esto se cargó en un cartucho de sílice de 100 g y se purificó a través de cromatografía en un Flashmaster 2 utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-25 % durante 40 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,62 g).

CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 3,24min; MH<sup>+</sup> 326/328

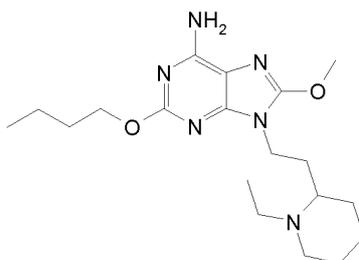
Intermedio 27: 2-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

Se calentó trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (1,346 g, 3,83 mmol) con carbonato de potasio anhidro (2,118 g, 15,33 mmol) en DMF seca (17 ml) a 60 °C durante 1 hora. Se añadió 2-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,500 g, 4,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche (20 horas). La mezcla de reacción se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa además se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba para secar, después se dividió a sequedad (evaporador

rotatorio). El residuo se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de sílice de 70 g y se purificó a través de cromatografía utilizando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en diclorometano + 0-12 % MeOH acabado en un Flashmaster 2, Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío. El material se volvió a purificar a través de cromatografía sobre sílice (cartucho de 70 g utilizando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo en diclorometano durante 40 minutos. y subsecuentemente un lavado de 0-100 % de acetato de etilo en DCM + 0-20 % MeOH). Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,342 g).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,82\text{min}$ ;  $MH^+ 483$

Intermedio 28: 2-(Butiloxi)-9-[2-(1-etil-2-piperidinil)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

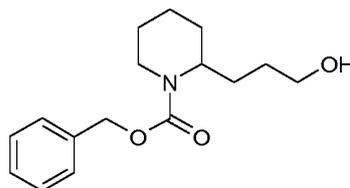


Se hidrogenó 2-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (425 mg, 0,881 mmol) en etanol (50 ml) sobre paladio sobre carbón (187 mg, 0,176 mmol) a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite en  $N_2$ , se lavó con EtOH y se evaporó al vacío. El residuo se purificó a través de MDAP (Procedimiento A) pero las fracciones contuvieron dos productos. Las fracciones se evaporaron y el material se disolvió en 4 ml 1:1 DMSO:MeOH.

Una porción de la solución (3 ml) que contiene 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(2-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (aproximadamente 140 mg, 0,402 mmol) se trató con yoduro de etilo (0,032 ml, 0,402 mmol) y DIPEA (0,140 ml, 0,804 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en un frasco tapado durante la noche. Se añadió metanol para dar una solución y ésta se purificó a través de MDAP (Procedimiento A). Las fracciones de producto se evaporaron en  $N_2$  en una unidad de soplado descendente de Radleys. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (103 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,86\text{min}$ ;  $MH^+ 377$

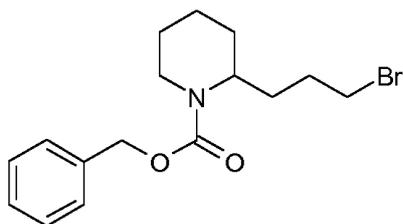
Intermedio 29: 2-(3-hidroxiopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Se agitó 3-(2-piperidinil)-1-propanol (8,69 g, 60,7 mmol) en acetonitrilo (90 ml) con trietilamina (10,40 ml, 74,6 mmol) en  $N_2$  y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (9,53 ml, 66,7 mmol). Después de una adición completa, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación después se continuó durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó a través de cromatografía sobre sílice (columna de 330 g sílice RediSep, cargada en DCM) utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-50 % durante 40 minutos con un lavado de acetato de etilo de 50-100 % sobre ISCO Companion. No se detectaron picos (254 nm, 280 nm) de manera que el desperdicio se evaporó al vacío para recuperar el material. El material se volvió a poner en la columna utilizando condiciones idénticas como antes, pero detectando a 220 nm y recogiendo todo el eluyente. El pico principal de producto se recogió y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,15g).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,46\text{min}$ ;  $MH^+ 278$

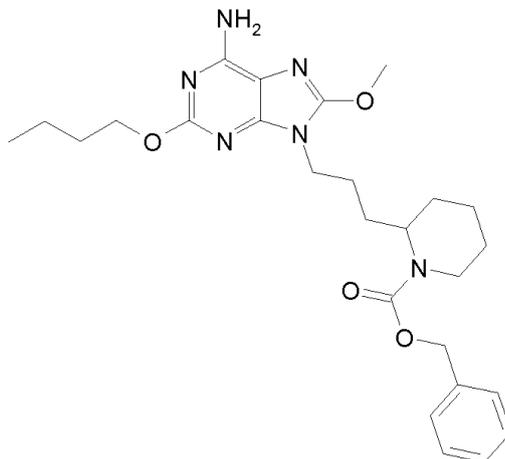
Intermedio 30: 2-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



5 A una solución de 2-(3-hidroxiopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (2,14 g, 7,72 mmol) en diclorometano anhidro (34 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (5,12 g, 15,43 mmol). La solución resultante se enfrió en hielo/agua. Una solución de trifetilfosfina (4,05 g, 15,43 mmol) en 10 ml de DCM seco se añadió gota a gota durante 30 minutos, produciendo una solución ámbar fuerte/marrón. Después de la adición completa, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar el precipitado, se lavó con éter y el filtrado se evaporó a aproximadamente 10 ml. Esto después se cargó a un cartucho de sílice de 100 g y se purificó a través de cromatografía utilizando un gradiente de Flashmaster de acetato de etilo en ciclohexano de 0-25 % durante 40 minutos en un Flashmaster recogiendo todo el eluyente. El pico de producto se identificó a través de TLC y las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite transparente (2,13 g).

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,44\text{min}$ ;  $MH^+ 340/342$

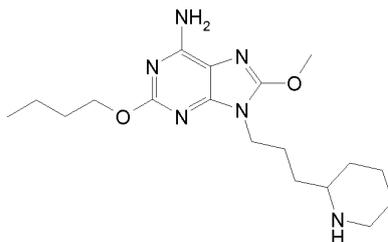
Intermedio 31: 2-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



15 Se calentó trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (1,834 g, 5,22 mmol) a 60 °C con carbonato de potasio (2,89 g, 20,88 mmol) en DMF (23 ml) durante 1 hora. Se añadió 2-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (2,131 g, 6,26 mmol) y el calentamiento se continuó a 50 °C durante la noche (20 horas). La mezcla de reacción se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa además se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba para secar, después se dividió a sequedad (evaporador rotatorio) para dar un líquido naranja. El material se cargó en un cartucho de aminopropilo 2 x 70 g y se eluyó en el sistema Flashmaster en un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % durante 40 minutos. Las fracciones de producto apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite transparente (1,16 g).

20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,92\text{min}$ ;  $MH^+ 497$

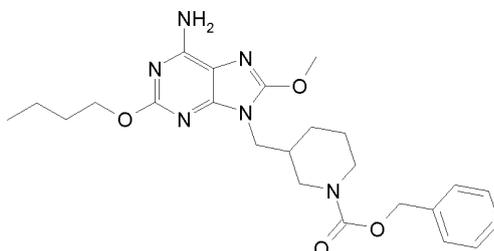
25 Intermedio 32: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)-propil]-9H-purin-6-amina



30 Se hidrogenó 2-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,16 g, 2,336 mmol) en etanol (130 ml) sobre paladio sobre carbón al 10 % (0,497 g, 0,467 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite en  $N_2$ , se lavó con EtOH y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido color crema (0,66g).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,29$  min;  $MH^+ 363$

Intermedio 33: 3-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



5 A una solución de la sal de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (2,56 g, 7,29 mmol) en DMF (60 ml) se añadió carbonato de potasio (4,03 g, 29,1 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 60 °C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción después se enfrió a temperatura ambiente y a ésta se añadió 3-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (2,275 g, 7,29 mmol). La reacción se regresó a 50 °C y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~40ml) y se repartió con una mezcla de disolvente de 1:1 acetato de etilo:DCM (40 ml). La capa orgánica se separó utilizando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar aceite espeso amarillo pálido. El material bruto se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH (5ml) y la mitad de esta solución se purificó inicialmente sobre cromatografía de fase inversa utilizando un sistema de pH alto en una columna de 330 g  $C_{18}$  sílice. El gradiente utilizado fue el siguiente:

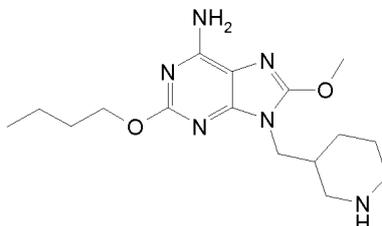
15 1 VC = 40 % Disolvente B en A  
2 VC = 60 % Disolvente B en A  
6 VC = 80 % Disolvente B en A  
1 VC = 95 % Disolvente B en A  
0,2 VC = 95 % Disolvente B en A  
1,8 C = 100 % Disolvente B

20 Disolvente A = Agua con 10 mmol de bicarbonato de amonio y  $NH_3$  (pH=10)  
Disolvente B = Acetonitrilo con 0,1 %  $NH_3$   
(VC = volumen de columna)

Las fracciones que mostraron que contenían un isómero requerido a través de análisis CLEM se combinaron y se concentraron al vacío y las fracciones mezcladas restantes se combinaron en forma separada y se concentraron al vacío.

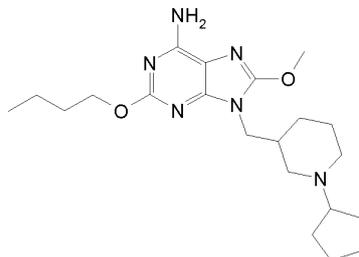
25 Se encontró que en el matraz que contenía la mitad restante del material bruto que necesitaba ser purificado, algo se precipitó. Esto se filtró y se lavó con DMSO frío para dar un material cristalino. Las fracciones mezcladas de la cromatografía se recrystalizaron a partir de DMSO. La combinación del material de la cromatografía y el material recrystalizado dieron el compuesto del título como un sólido blanco (1,38 g).  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 3,13$  min;  $MH^+ 469$

30 Intermedio 34: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 2,25$  min;  $MH^+ 335$

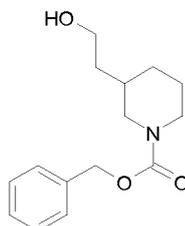
35

Intermedio 35: 2-(Butiloxi)-9-[(1-ciclopentil-3-piperidinil)-metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

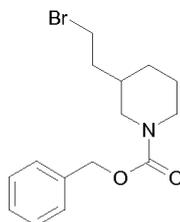
5 Se suspendió 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina (33,4 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,4 ml) y se calentó brevemente con una pistola de calor para dar una solución. A esto se añadió yodociclopentano (0,012 ml, 0,100 mmol) (surtido como 112  $\mu$ l de una solución de 120  $\mu$ l de yodopentano en 1 ml DMF), y DIPEA (0,035 ml, 0,200 mmol) y DMF más (88  $\mu$ l) para dar a total de 0,6 ml de DMF. La reacción se agitó en un frasco tapado a temperatura ambiente durante la noche. Un equivalente extra de 0,5 de yodociclopentano se añadió y la agitación se continuó durante 24 horas más. Se añadió un equivalente adicional de 0,5 de yodociclopentano y la agitación se continuó durante el fin de semana.

10 La reacción se repitió a la misma escala utilizando un volumen total de DMF (0,5 ml) en una estación de reacción de Radleys Greenhouse a 50 °C con agitación en  $N_2$  durante 22 horas. Se añadió 1 equivalente más de yodociclopentano y el calentamiento se continuó durante el fin de semana.

15 Las reacciones se combinaron y se purificaron a través de MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron, se soplaron de manera descendente en una unidad de soplado descendente de Radleys en  $N_2$  para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (46,5 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,34min;  $MH^+$  403

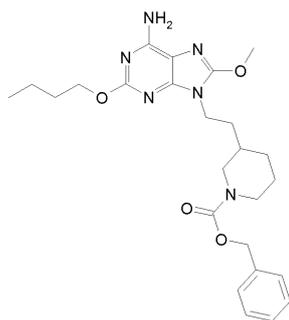
Intermedio 36: 3-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

20 Preparado similarmente al Intermedio 29 a partir de 2-(3-piperidinil)etanol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 2,32min;  $MH^+$  264

Intermedio 37: 3-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

Preparado similarmente al Intermedio 26 a partir de 3-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET}$  = 3,37min;  $MH^+$  326/328

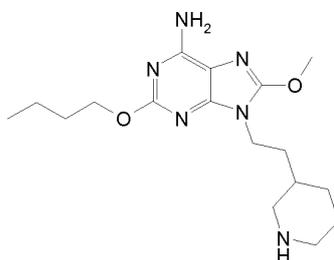
25 Intermedio 38: 3-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 27 a partir de 3-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo y trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 3,38\text{min}$ ;  $\text{MH}^+ 483$

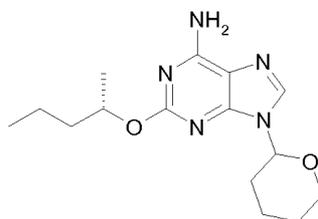
5 Intermedio 39: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-[2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 2,42\text{min}$ ;  $\text{MH}^+ 349$

10 Intermedio 40: 2-[(1S)-1-Metilbutiloxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Procedimiento A

Se añadió en porciones t-butoxido de sodio (48,5 g, 505 mmol) a (S)-2-pentanol (185 ml) (disponible de, por ejemplo, Julich Chiral Solutions, Alemania) a temperatura ambiente y se agitó hasta hacerse homogénea (Nota: la reacción es exotérmica). Se añadió 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (32 g, 126 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 72 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se tituló con éter y el material sólido se filtró. El precipitado se volvió a lavar con éter y los filtrados se combinaron y se evaporaron. El material bruto (ca. 30 g) se disolvió en DMSO:metanol (1:1) y se purificó a través de cromatografía en una columna de fase inversa ( $\text{C}_{18}$ ) (330g) utilizando un gradiente de 25-65 % acetonitrilo (+ 0,1 % TFA)-agua(+ 0,1 % TFA) sobre 8 volúmenes de columna, las fracciones inmediatamente se neutralizaron con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Las fracciones apropiadas se combinaron y se repartieron entre diclorometano y carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó haciendo pasar a través de una frita hidrófoba, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma de color crema pálido (14,97g).

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 2,21 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 306$

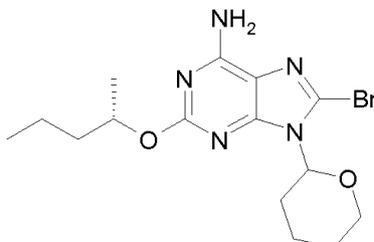
Procedimiento B

Se añadió t-butoxido de sodio (206 g, 2,144 moles) a (S)-2-pentanol (720 ml, 6,58 moles) (disponible de, por ejemplo, Julich Chiral Solutions, Alemania) en un matraz de fondo redondo de 2L. La mezcla se agitó a 50 °C hasta que todo el t-butoxido de sodio se disolvió. Después se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (130 g, 548 mmol) en porciones durante 5 minutos. Después de 3 horas, El análisis CLEM indicó el consumo completo del material de partida y la mezcla se vació en hielo/agua (3L) y después se extrajo con metil t-butil éter.

Esto dio como resultado la formación de una emulsión y la mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. La capa acuosa después se trató con NaCl sólido y después se volvió a extraer con metil t-butil éter. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron para producir el compuesto del título como una goma marrón pálido (158,59 g).

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

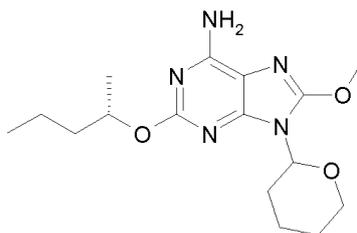
Intermedio 41: 8-Bromo-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



10 Se añadió N-bromosuccinimida (12,16 g, 68,3 mmol) en porciones durante 5 minutos a solución agitada de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (14,9 g, 48,8 mmol) en cloroformo (80 ml) a  $<5$  °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a  $<5$  °C durante 5 horas después lavó con una solución de carbonato ácido de sodio saturado (80 ml) después agua (80 ml). La espuma se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) después salmuera (50 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba, y el disolvente removed al vacío para producir el compuesto del título como una espuma naranja (18,5 g).

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

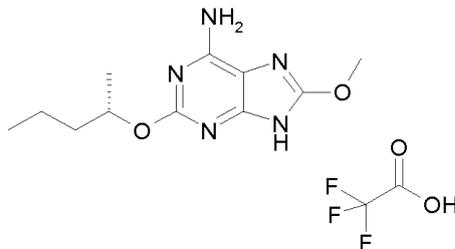
Intermedio 42: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



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

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

Intermedio 43: sal de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]-oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

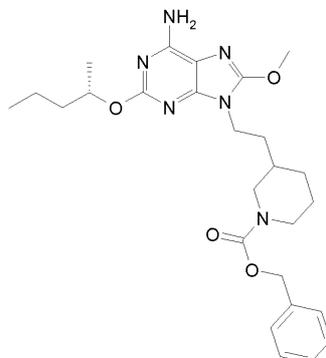


30 Se disolvió 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6 g, 17,89 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20,67 ml, 268 mmol), y la mezcla se agitó a 2 °C durante 72 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró al vacío, y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se dividió y el residuo se lavó con acetato de etilo. Los residuos sólidos combinados se secaron en el horno de vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,3 g).

35

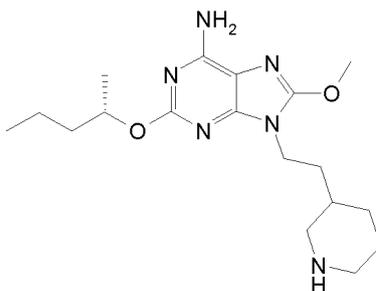
CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,76$  min;  $\text{MH}^+ 252$

Intermedio 44: 3-{2-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



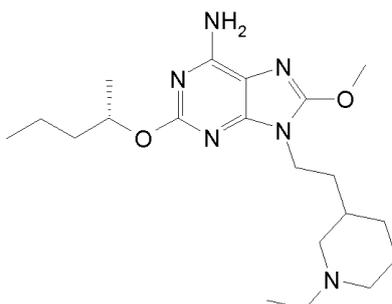
- 5 Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 3,47$  min;  $\text{MH}^+ 497$

Intermedio 45: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina



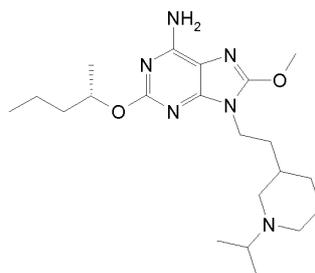
- 10 Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-{2-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 2,58$  min;  $\text{MH}^+ 363$

Intermedio 46: 9-[2-(1-Etil-3-piperidinil)etil]-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



- 15 Una solución de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (45 mg, 0,124 mmol), yodoetano (0,012 ml, 0,149 mmol) y trietilamina (0,035 ml, 0,248 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 50 °C durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys para dar el producto bruto. La muestra se volvió a disolver en 1:1 DMSO:MeOH (1 ml) y se purificó a través de Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a partir de las fracciones apropiadas bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (35,4 mg).  
20 CLEM (Sistema D):  $t_{\text{RET}} = 3,06$  min;  $\text{MH}^+ 391$

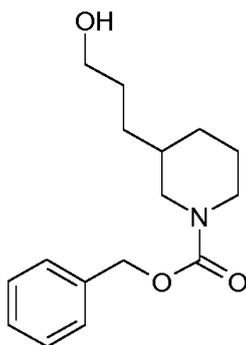
Intermedio 47: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi)-9-[2-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,12$  min;  $MH^+ 405$

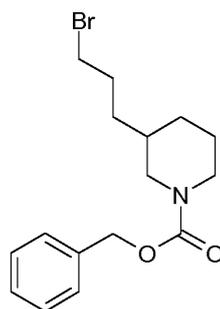
5 Intermedio 48: 3-(3-hidroxiopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Se añadió en porciones 1-(((fenilmetil)oxi)carbonil)oxi)-2,5-pirrolidin-diona (8,70 g, 34,9 mmol) a una mezcla agitada de 3-(3-piperidinil)-1-propanol (5,02 g, 35 mmol) y trietilamina (5 ml, 3,63 g, 35,9 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. La muestra se purificó a través de cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g cargado en diclorometano) utilizando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano de 0-100 % durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (8,45 g).

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,45$  min;  $MH^+ 278$

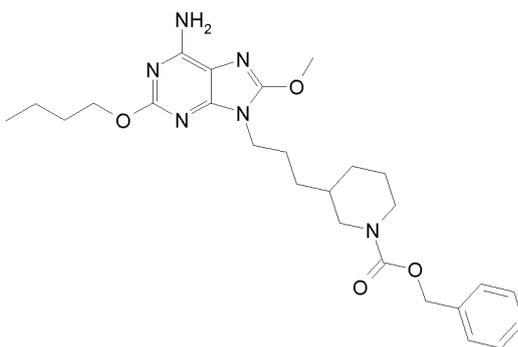
Intermedio 49: 3-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 30 a partir de 3-(3-hidroxiopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

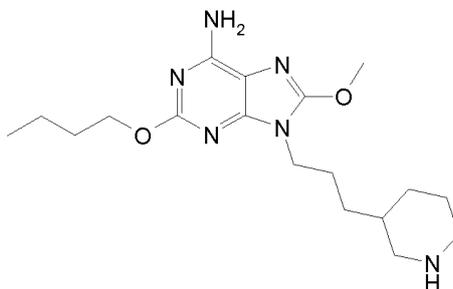
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,44$  min;  $MH^+ 340/342$

20 Intermedio 50: 3-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



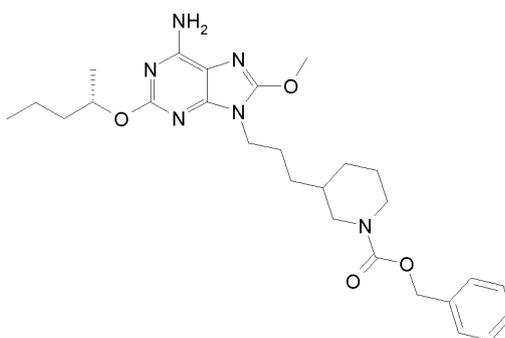
Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,39$  min;  $MH^+ 497$

5 Intermedio 51: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)-propil]-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,43$  min;  $MH^+ 363$

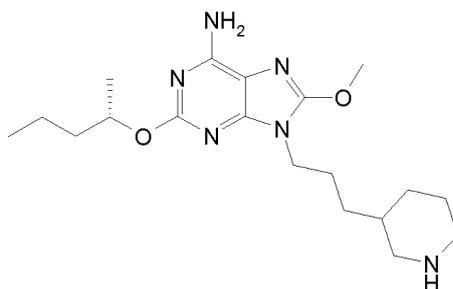
10 Intermedio 52: 3-{3-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de Fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,94$  min;  $MH^+ 511$

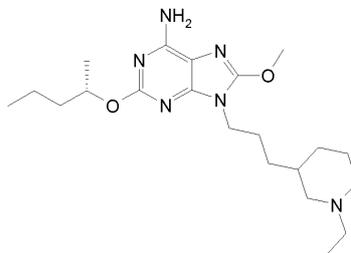
15

Intermedio 53: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-{3-[6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,36 min;  $MH^+$  377

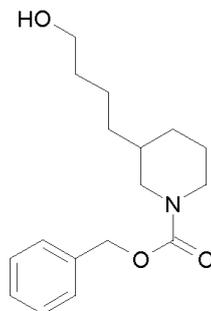
Intermedio 54: 9-[3-(1-Etil-3-piperidinil)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



5

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET}$  = 3,04 min;  $MH^+$  405

Intermedio 55: 3-(4-hidroxibutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



10

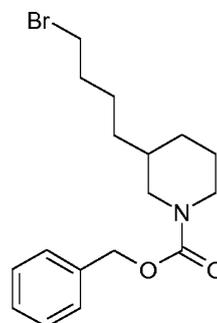
A una solución de ácido 4-(1-[[[fenilmetilo]oxi]carbonil]-3-piperidinil)butanoico (5,01 g, 16,41 mmol) en THF seco (40 ml) a 0 °C en nitrógeno se añadió una solución de complejo de Borano-THF, (1M sol. en THF) (49,2 ml, 49,2 mmol), gota a gota durante 1 hora. La mezcla se dejó agitar a 0 °C y gradualmente se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se extinguió con la adición gota a gota de MeOH (20 ml) se agitó en el baño frío durante 2 horas después se extinguió más con 10 % 2N HCl/MeOH (20 ml), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con metanol varias veces. La muestra se purificó a través de cromatografía sobre sílice (100g, se cargó en diclorometano/EtOAc) utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % durante 30 minutos recogiendo todas las fracciones de 45 ml en el Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,55 g).

15

20

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 2,64 min;  $MH^+$  292

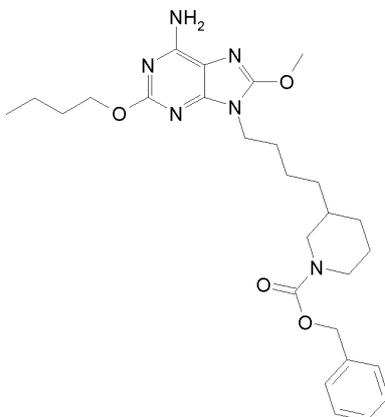
Intermedio 56: 3-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 30 a partir de 3-(4-hidroxibutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

25 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 3,62 min;  $MH^+$  354/356

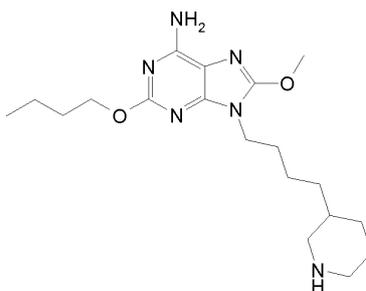
Intermedio 57: 3-{4-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,08$  min;  $MH^+ 511$

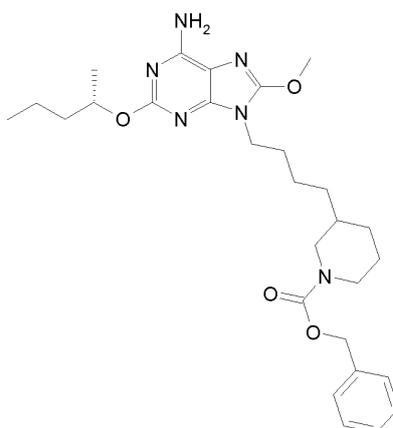
Intermedio 58: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)-butil]-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-{4-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

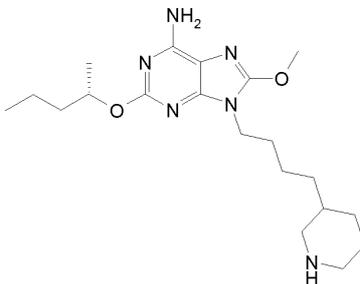
10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,43$  min;  $MH^+ 377$

Intermedio 59: 3-{4-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



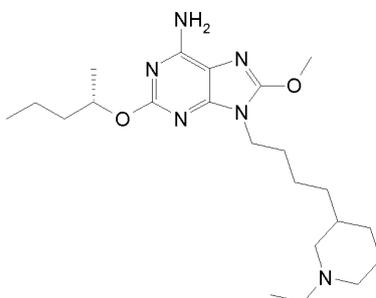
Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 3-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,11$  min;  $MH^+ 525$

Intermedio 60: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina

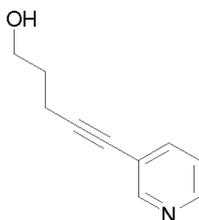
Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,48$  min;  $MH^+ 391$

Intermedio 61: 9-[4-(1-Etil-3-piperidinil)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

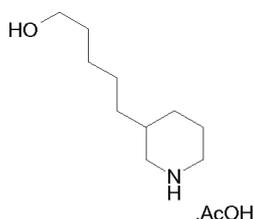
Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,23$  min;  $MH^+ 419$

Intermedio 62: 5-(3-Piridinil)-4-pentin-1-ol

15 Se disolvió 3-bromopiridina (5,4 g, 34,2 mmol) en trietilamina (10 ml) y se desgasificó en nitrógeno. Se añadió 4-pentin-1-ol (3,50 ml, 37,6 mmol) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,245 g, 0,349 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,136 g, 0,714 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó bajo reflujo durante 20 minutos cuando se obtuvo un lodo marrón oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo más con EtOAc (2x100ml); los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El material se purificó a través de cromatografía de columna. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó sobre sílice (Si) 100 g utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % durante 60 minutos en el Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,99 g).

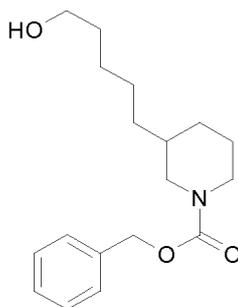
20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,55$  min;  $MH^+ 162$

Intermedio 63: acetato de 5-(3-Piperidinil)-1-pentanol

Una solución de 5-(3-piridinil)-4-pentin-1-ol (4,99 g, 31,0 mmol) en ácido acético (150 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (IV) (1,4 g, 6,16 mmol) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite, se lavó con ácido acético y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. Esto se cargó en metanol y se eluyó en un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) (70g) con metanol (400 ml). El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro el cual se solidificó después de estar bajo vacío durante 18 horas (7,4 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,47 (s, 1 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 1,96 (s, 3 H) 1,67 - 1,92 (m, 4 H) 1,46 - 1,63 (m, 2 H) 1,19 - 1,44 (m, 7 H) 0,99 - 1,13 (m, 1 H)

Intermedio 64: 3-(5-hidroxipentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

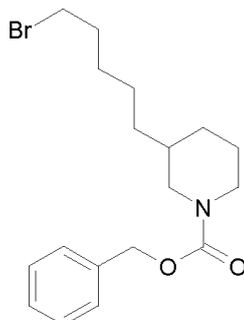


10 A una solución de acetato de 5-(3-piperidinil)-1-pentanol (7,37 g, 31,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (5,36 g, 96 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla se agitó en un baño de hielo-agua. A esto se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (5,00 ml, 35,0 mmol) en THF (25 ml) gota a gota durante un período de 40 minutos. Después de la agitación en el baño frío durante 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. El disolvente orgánico se retiró a través de evaporación al vacío y la fase acuosa se diluyó más con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó sobre cartuchos de sílice (Si) 2x100g utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (6,50 g).

15

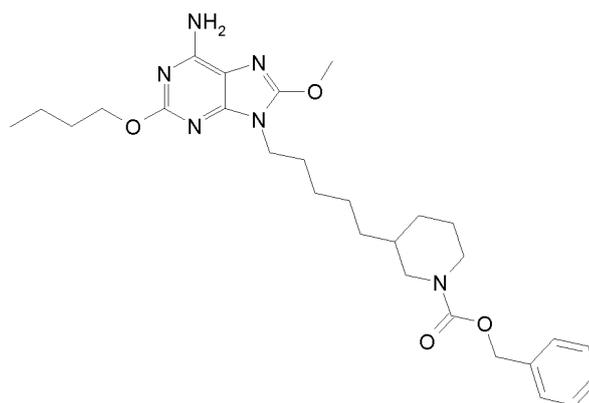
20 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 2,81min; MH<sup>+</sup> 306

Intermedio 65: 3-(5-bromopentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



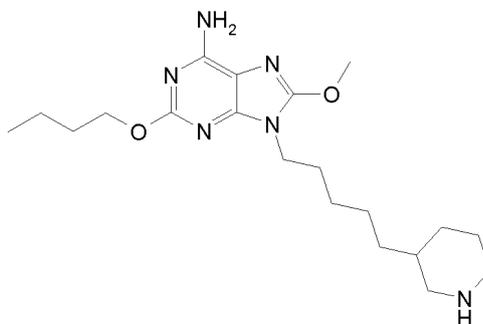
25 Preparado similarmente al Intermedio 30 a partir de 3-(5-hidroxipentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 3,80 min; MH<sup>+</sup> 368/370

Intermedio 66: 3-{5-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]pentil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



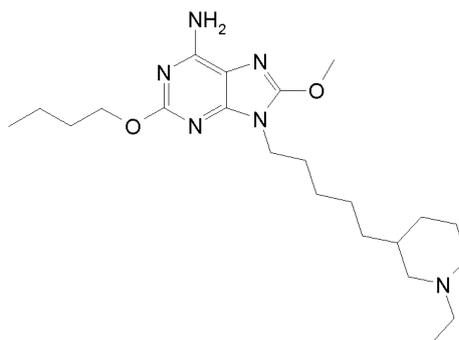
Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y 3-(5-bromopentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,28$  min;  $MH^+$  525

5 Intermedio 67: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(3-piperidinil)-pentil]-9*H*-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 3-{5-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-9-il]pentil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,54$  min;  $MH^+$  391

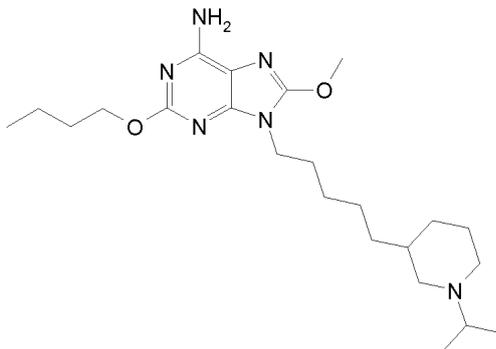
10 Intermedio 68: 2-(Butiloxi)-9-[5-(1-etil-3-piperidinil)pentil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(3-piperidinil)pentil]-9*H*-purin-6-amina y 2-yodoetano.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,56$  min;  $MH^+$  419

15

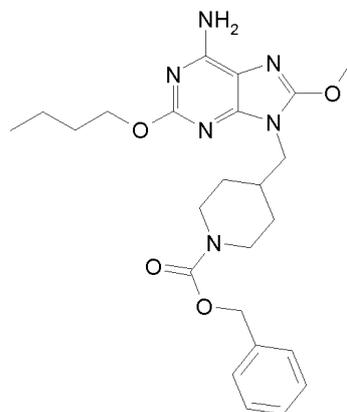
Intermedio 69: 2-(Butiloxi)-9-[5-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]-pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(3-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,68$  min;  $MH^+ 433$

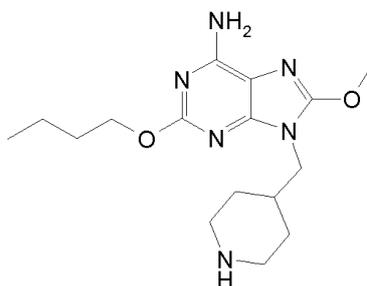
Intermedio 70: 4-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

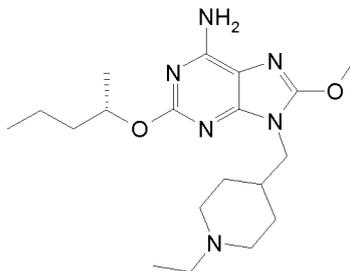
10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,70$  min;  $MH^+ 469$

Intermedio 71: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina

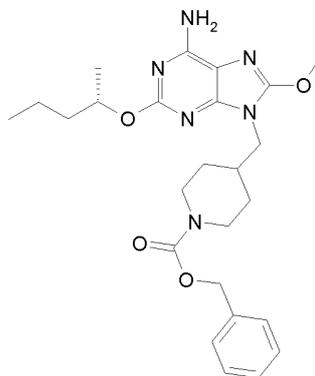


Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

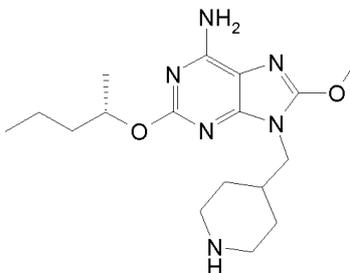
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,13$  min;  $MH^+ 335$

Intermedio 72: 9-[(1-Etil-4-piperidinil)metil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

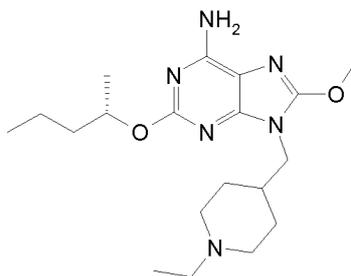
- Se disolvió trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (250 mg, 0,684 mmol) en metanol:diclorometano (1:1,3 ml) y se cargó en un SPE aminopropilo (2 g), el cual se pre-acondicionó con metanol. El cartucho se eluyó con metanol:diclorometano (1:1) y el disolvente se concentró para dar como un sólido color crema (173 mg). El sólido (173 mg, 0,684 mmol), 1-etil-4-piperidinil)metanol (196 mg, 1,369 mmol) y tributilfosfina (0,338 ml, 1,369 mmol) se disolvieron en THF (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (345 mg, 1,369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna sobre sílice, cargando en diclorometano y eluyendo con un gradiente de 0-100 % acetato de etilo en ciclohexano+0-20 % metanol (+1 %Et<sub>3</sub>N) durante 30 minutos en el Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío. El material se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO (2 ml) y se volvió a purificar a través de Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una goma marrón (32 mg).
- CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,63\text{min}$ ;  $MH^+ 377$

Intermedio 73: 4-[[[6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

- Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(bromometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.
- CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,25\text{ min}$ ;  $MH^+ 483$

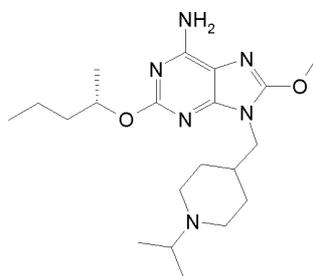
Intermedio 74: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina

- Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-[[[6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.
- CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,30\text{ min}$ ;  $MH^+ 349$

Intermedio 75: 9-[(1-Etil-4-piperidinil)metil]-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

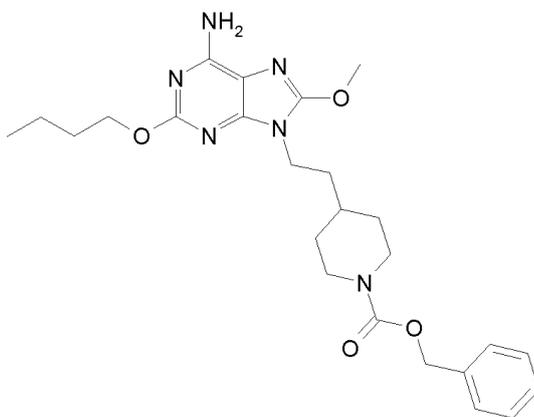
Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y yodoetano.

5 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,82$  min;  $MH^+ 377$

Intermedio 76: 2-[[1-(1S)-1-Metilbutil]oxi]-9-[[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

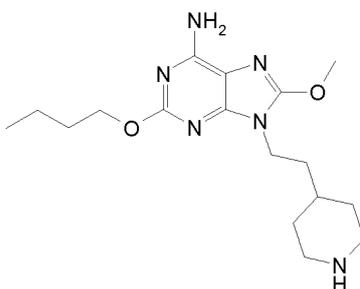
Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,96$  min;  $MH^+ 391$

Intermedio 77: 4-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

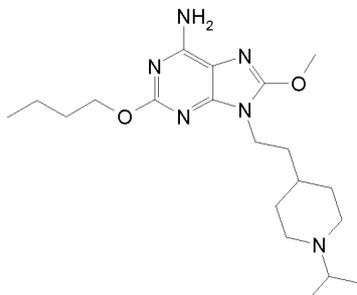
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,90$  min;  $MH^+ 483$

Intermedio 78: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina

Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,23$  min;  $MH^+ 349$

Intermedio 79: 2-(Butiloxi)-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-etil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina



5

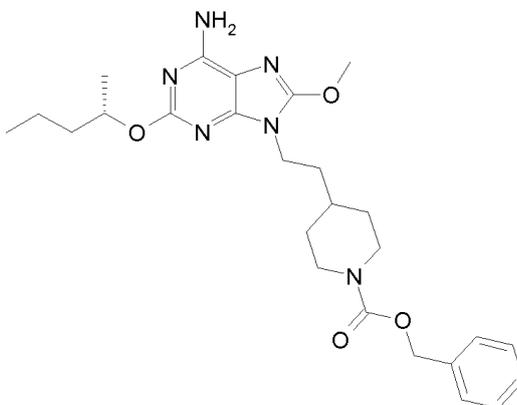
Se disolvieron trifluoroacetato de 2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina (250 mg, 0,684 mmol) y carbonato de potasio (236 mg, 1,711 mmol) en DMF (4 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 4-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (223 mg, 0,684 mmol). La reacción después se calentó a 50 °C durante 18 horas más. Se añadió 4-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (45 mg, 0,147 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml) y las capas se separaron utilizando una frita hidrófoba. La capa acuosa se lavó con más DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna, la muestra se cargó en diclorometano sobre 20 g de sílice (Si) y se eluyó utilizando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo en ciclohexano+0-20 % metanol durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un vidrio amarillo (114 mg).

10

15

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,91$  min;  $MH^+ 497$

Intermedio 80: 4-{2-[6-amino-2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-9-il]etil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

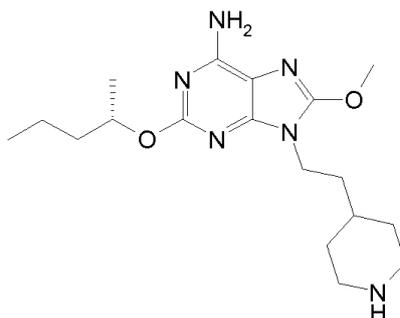


20

Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y 4-(2-bromoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,91$  min;  $MH^+ 497$

Intermedio 81: 2-[[1*S*]-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9*H*-purin-6-amina

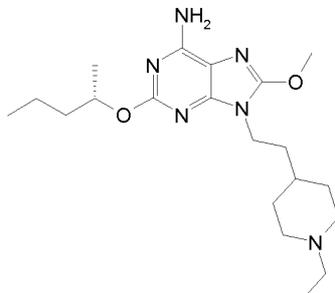


25

Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{2-[6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,26$  min;  $MH^+ 363$

Intermedio 82: 9-[2-(1-Etil-4-piperidinil)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

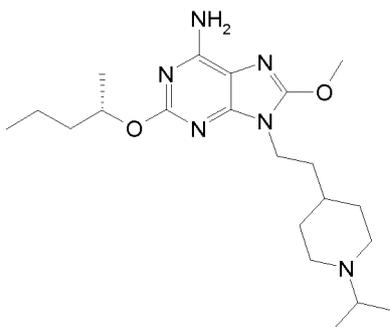


5

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,28$  min;  $MH^+ 391$

Intermedio 83: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

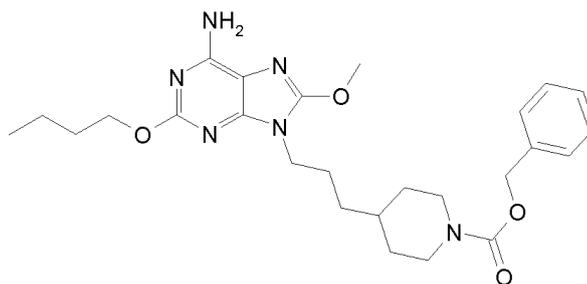


10

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,27$  min;  $MH^+ 405$

Intermedio 84: 4-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

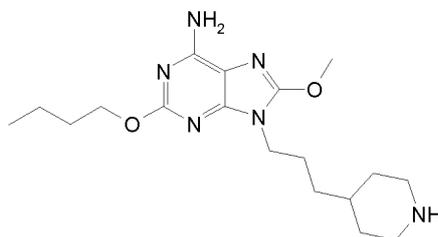


15

Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,39$  min;  $MH^+ 497$

Intermedio 85: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)-propil]-9H-purin-6-amina

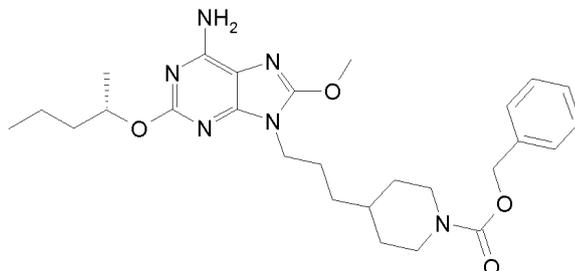


20

Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{3-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,39$  min;  $MH^+ 363$

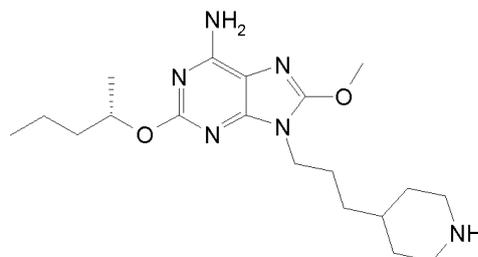
- 5 Intermedio 86: 4-{3-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,51$  min;  $MH^+ 511$

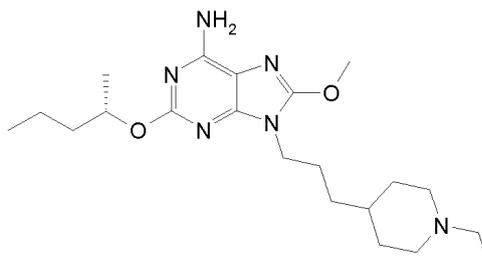
- 10 Intermedio 87: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{3-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]propil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,30$  min;  $MH^+ 349$

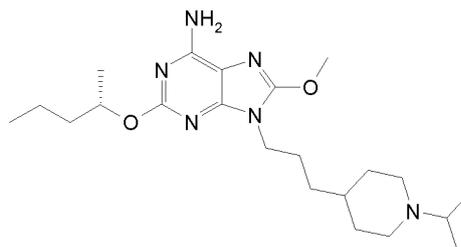
- 15 Intermedio 88: 9-[3-(1-Etil-4-piperidinil)propil]-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,10$  min;  $MH^+ 405$

- 20 Intermedio 89: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

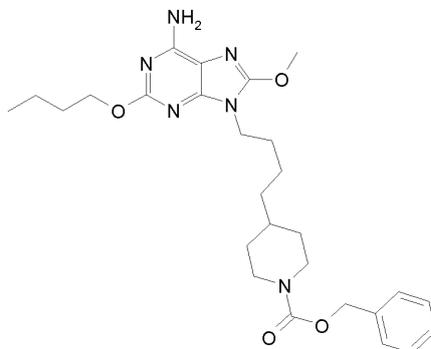


Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-

purin-6-amina y 2-yodopropano.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,07$  min;  $MH^+ 419$

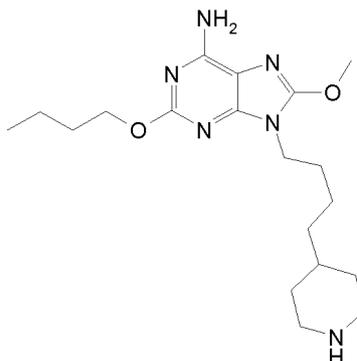
Intermedio 90: 4-{4-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



- 5 Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,23$  min;  $MH^+ 511$

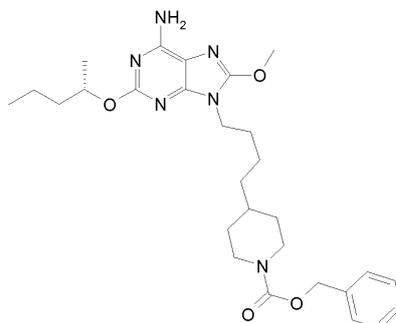
Intermedio 91: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)-butil]-9H-purin-6-amina



- 10 Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{4-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

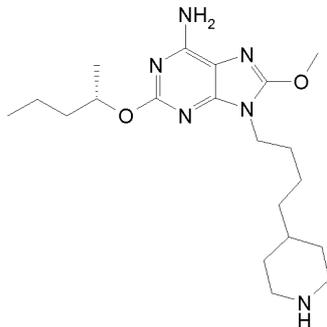
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,47$  min;  $MH^+ 377$

Intermedio 92: 4-{4-[6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



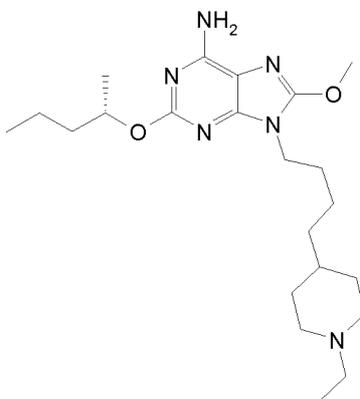
- 15 Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,20$  min;  $MH^+ 525$

Intermedio 93: 2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina

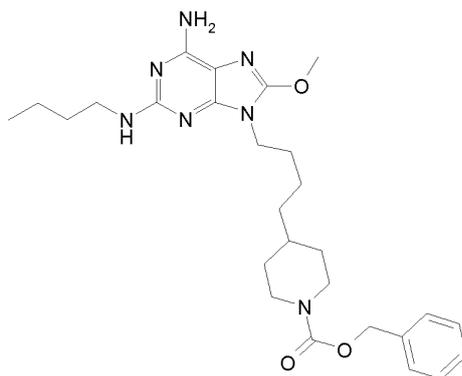
Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{4-[6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,48$  min;  $MH^+ 391$

Intermedio 94: 9-[4-(1-Etil-4-piperidinil)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

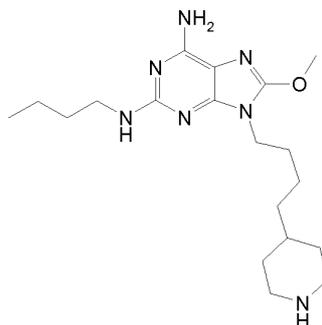
Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,49$  min;  $MH^+ 419$

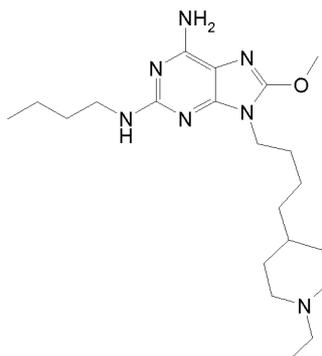
Intermedio 95: 4-{4-[6-amino-2-(butilamino)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de la sal de ácido trifluoroacético de  $N^2$ -butil-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina y 4-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

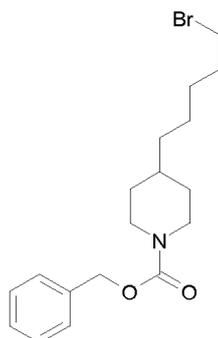
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,64$  min;  $MH^+ 510$

Intermedio 96: N<sup>2</sup>-Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamina

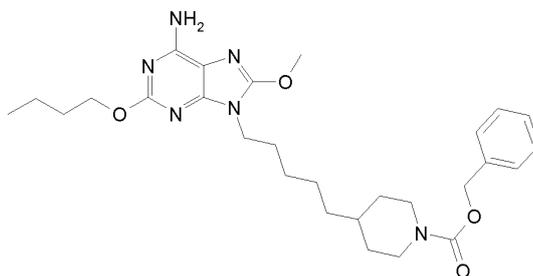
5 Una solución de 4-[4-[6-amino-2-(butilamino)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil]-1-piperidincarboxilato-amoniato de fenilmetilo (372 mg, 0,730 mmol) y paladio sobre carbón al 10 % (155 mg, 0,146 mmol) en etanol (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO (3 ml) y se purificó a través de Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys para dar el compuesto del título como una goma blanca (157 mg). CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 1,26$  min;  $MH^+ 376$

10 Intermedio 97: N<sup>2</sup>-Butil-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de N<sup>2</sup>-butil-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamina y 2-yodoetano. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,26$  min;  $MH^+ 404$

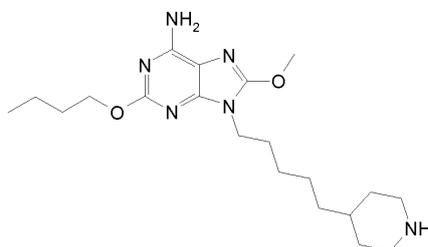
15 Intermedio 98: 4-(5-bromopentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

Preparado similarmente al Intermedio 30 a partir de 4-(5-hidroxipentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,82$  min;  $MH^+ 368/370$

Intermedio 99: 4-{5-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]pentil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

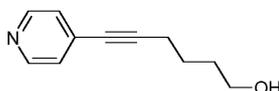
Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(5-bromopentil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,31$  min;  $MH^+ 525$

Intermedio 100: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)-pentil]-9H-purin-6-amina

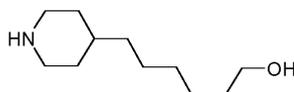
Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{5-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]pentil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,55$  min;  $MH^+ 391$

Intermedio 101: 6-(4-Piridinil)-5-hexyn-1-ol

Se repartió clorhidrato de 4-bromopiridina (5 g, 25,7 mmol) entre hidróxido de sodio (20 ml, 40,0 mmol) y acetato de etilo (3x100ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó al vacío. El aceite resultante se disolvió en trietilamina (10 ml) y se desgasificó en nitrógeno. Se añadió 5-hexin-1-ol, (2,8 ml, 25,8 mmol) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), (200 mg, 0,285 mmol) y yoduro de cobre (I) (100 mg, 0,525 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó bajo reflujo durante 20 minutos cuando se obtuvo un lodo marrón oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x100ml), se combinó con los extractos orgánicos, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. La goma marrón oscuro resultante se purificó a través de cromatografía de columna, la muestra se cargó en sílice (100 g) en diclorometano y se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,36 g).

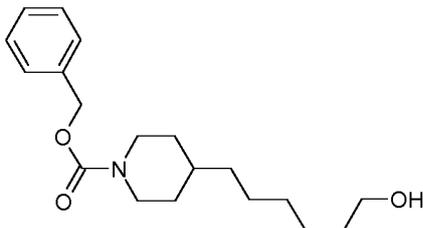
15 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 1,85$  min;  $MH^+ 176$

Intermedio 102: 6-(4-piperidinil)-1-hexanol

Una solución de 6-(4-piridinil)-5-hexin-1-ol (2,36 g, 13,47 mmol) en ácido acético (25 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (IV) (0,612 g, 2,69 mmol) durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite, se lavó a través de ácido acético y después acetato de etilo. El filtrado y lavados combinados se evaporaron al vacío para dar un aceite marrón oscuro. La mezcla se hidrogenó otra vez como antes, esta vez en 100 ml de ácido acético durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite, se lavó a través de ácido acético y después acetato de etilo. El filtrado y lavados combinados se evaporaron al vacío para dar un aceite marrón oscuro. La muestra se cargó en metanol y se eluyó con aminopropilo ( $NH_2$ ) 70 g usando MeOH. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título contaminado con 10 % 6-(4-piridinil)-5-hexin-1-ol como una goma marrón oscuro (2,94 g).

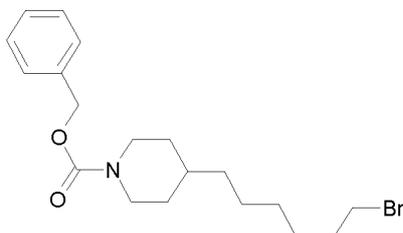
30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,64 (t,  $J=6,5$  Hz, 2 H) 3,49 (s, 1 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 2,55 - 2,66 (m, 2 H) 1,51 - 1,75 (m, 5 H) 1,07 - 1,44 (m, 13 H)

Intermedio 103: 4-(6-hidroxihexil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



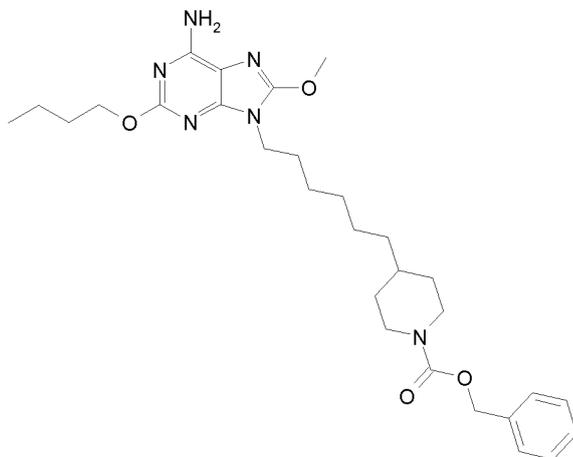
Preparado similarmente al Intermedio 64 a partir de 6-(4-piperidinil)-1-hexanol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,00$  min;  $MH^+ 320$

5 Intermedio 104: 4-(6-bromohexil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



Preparado similarmente al Intermedio 30 a partir de 4-(6-hidroxihexil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 4,07$  min;  $MH^+ 382/384$

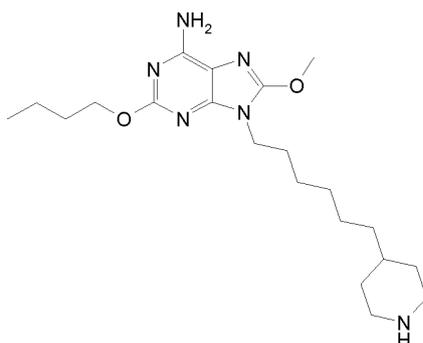
Intermedio 105: 4-{6-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]hexil}-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo



10

Preparado similarmente al Intermedio 31 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 4-(6-bromohexil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 3,52$  min;  $MH^+ 539$

Intermedio 106: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)-hexil]-9H-purin-6-amina

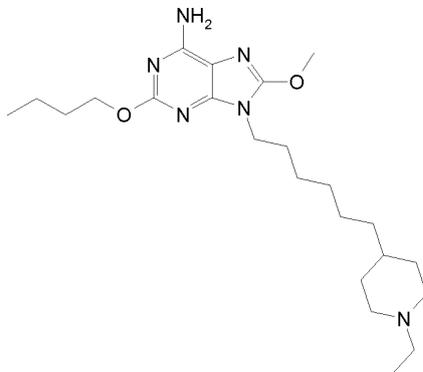


15

Preparado similarmente al Intermedio 32 a partir de 4-{6-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]hexil}-1-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,63 min;  $MH^+$  405

Intermedio 107: 2-(Butiloxi)-9-[6-(1-etil-4-piperidinil)hexil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

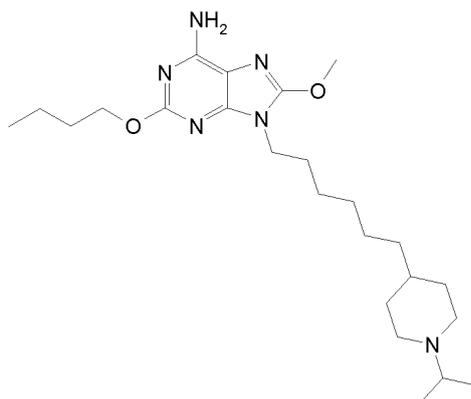


5

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,63 min;  $MH^+$  433

Intermedio 108: 2-(Butiloxi)-9-[6-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-hexil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

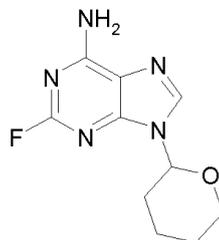


10

Preparado similarmente al Intermedio 46 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,71 min;  $MH^+$  447

Intermedio 109: 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



15

Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (975 ml, 3,988 moles) a una suspensión agitada de 2-fluoro-1H-purin-6-amina (200 g, 1,306 mmol) (disponible de, por ejemplo, *AlliedSignal, US*) en acetonitrilo anhidro (4 L) en un reactor de laboratorio controlado de 10 L y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. El circulador después se re-programó y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución de acetato de tetrahidropiraniolo (preparación descrita en *Tetrahedron Letters* 2006, 47(27), 4741) (282 g, 1,959 moles) en acetonitrilo anhidro (500 ml) después se añadió lentamente a través de un embudo de goteo seguido por trifluorometansulfonato de trimetilsililo (283 ml, 1,567 mol) gota a gota a través de un embudo de goteo. No se observó ninguna exotermia importante. La temperatura del circulador se volvió a ajustar a 10 °C y la agitación se mantuvo durante 1 hora más. La mezcla después se extinguió a través de la adición de 1M carbonato de sodio (4 L). Se observó un precipitado sólido y el pH se verificó para ser básico. Se añadió agua adicional a la suspensión (1 L) y

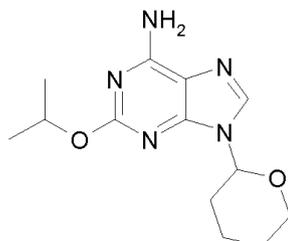
20

25

en reposo las capas se separaron con la capa acuosa que contiene inorgánicos sólidos importantes. La mayor parte de la capa acuosa y el sólido inorgánico se separó. La capa orgánica aún contuvo sólido significativo y se enfrió a 0 °C con agitación para fomentar una precipitación adicional. El sólido se recogió a través de filtración y la almohadilla se lavó muy bien con agua después se secó al vacío a 40 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (152,8 g).

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

Intermedio 110: 2-[(1-Metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

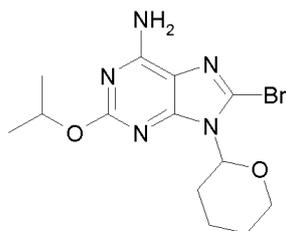


10 Se añadió t-butoxido de sodio (1,30 g, 13,53 mmol) a 2-propanol (16,95 ml, 220 mmol) en porciones con agitación durante 5 minutos. Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2 g, 8,43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (3x25 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron haciendo pasar a través de una frita hidrófoba, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido blanquecino (2,30 g).

15 Este material se disolvió en diclorometano y se purificó utilizando un cartucho SPE de aminopropilo (70 g) se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para dar un sólido blanco (1,6 g) que se purificó adicionalmente a través de cromatografía de columna utilizando un sistema Flashmaster II de fase inversa ( $C_{18}$ ) cargando en 1:1 MeOH/DMSO y eluyendo con un gradiente de 0-50 % acetonitrilo (+ 0,1 %TFA) en agua (+ 0,1 %TFA) durante 40 minutos recogiendo fracciones en frascos que contiene ca. 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fracciones apropiadas se combinaron, y se extrajeron con diclorometano (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron haciendo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (888 mg).

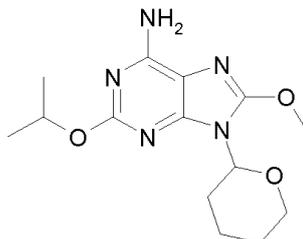
20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,76$  min;  $MH^+ = 278$

25 Intermedio 111: 8-Bromo-2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

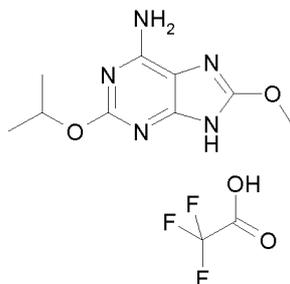


30 Se añadió N-bromosuccinimida (604 mg, 3,39 mmol) a una solución de 2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (888 mg, 3,20 mmol) en cloroformo (30 ml) a 0-5 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 hora, en ese tiempo se hizo de color marrón rojizo y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. CLEM indicó que la reacción está incompleta y se añadió más N-bromosuccinimida (114 mg, 0,641 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción después se diluyó con cloroformo (30 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y las capas se separaron utilizando una frita hidrófoba y la capa orgánica se evaporó para dar un sólido rojo (1,16 g). Este material se disolvió en diclorometano y se purificó a través de cromatografía de gel de sílice en un cartucho SPE (50 g) utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0-100 % como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido 712 mg.

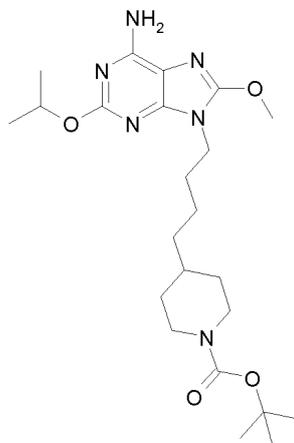
35 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,36$  min;  $MH^+ = 356/358$ .

Intermedio 112: 2-[(1-Metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

- 5 A una suspensión agitada de 8-bromo-2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (690 mg, 1,937 mmol) en metanol (15 ml) se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % p/v en metanol, 2,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción después se calentó a 70 °C y se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2x10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron haciendo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (573 mg).
- 10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,92$  min;  $MH^+ = 308$ .

Intermedio 113: trifluoroacetato de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina

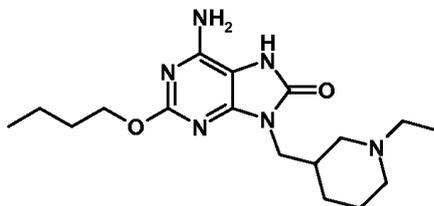
- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) a una solución agitada de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (568 mg, 1,848 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas más y después se evaporó al vacío. El residuo sólido se tituló con acetato de etilo, se recogió a través de filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (405 mg).
- CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,02$  min;  $MH^+ = 224$

Intermedio 114: 4-{4-[6-amino-2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletíl

- 25 A una solución de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (37 mg, 0,166 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió carbonato de potasio (55 mg, 0,398 mmol) seguido por una solución de 4-(4-bromobutil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (58 mg, 0,181 mmol) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas se separaron utilizando una frita hidrófoba, la capa acuosa se extrajo otra vez con diclorometano (5 ml) y los extractos orgánicos combinados se

evaporaron. El residuo se disolvió en metanol (0,6 ml) y se purificó a través de MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron bajo una corriente de nitrógeno en un aparato de soplado descendente para dar el compuesto del título como una goma incolora (32 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 2,82$  min;  $MH^+ = 463$

5 **Ejemplo 1: 6-Amino-2-butoxi-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



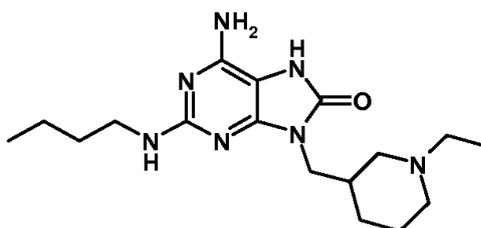
10 Se disolvió 2-butoxi-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-8-metoxi-9H-purin-6-amina (99 mg) en metanol (2 ml) y se añadió 4N cloruro de hidrógeno de en dioxano (1 ml). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se dividió, se extinguió con agua, después se añadió carbonato ácido de sodio saturado, cuando se precipitó un sólido. Esto se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 81 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

ES calc. para  $(C_{17}H_{28}N_6O_2)^+ = 348$

ES hallada (electropulverización):  $(M+H)^+ = 349$

RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\delta$  9,85 (1H, s), 6,40 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,55 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,64 (3H, m), 1,54 (1H, m), 1,38 (3H, m), 0,93 (7H, m).

15 **Ejemplo 2: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



20 Se disolvió *N*<sup>2</sup>-Butil-9-[(1-etil-3-piperidinil)metil]-8-metoxi-9H-purin-2,6-diamina (120 mg) en metanol (2 ml) y se añadió 4N cloruro de hidrógeno de en dioxano (1 ml). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se dividió, se extinguió con agua, después se hizo básica con 1 M carbonato de potasio acuoso. El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino, rendimiento 86 mg.

ES calc. para  $(C_{17}H_{29}N_7O)^+ = 347$

ES hallada (electropulverización):  $(M+H)^+ = 348$

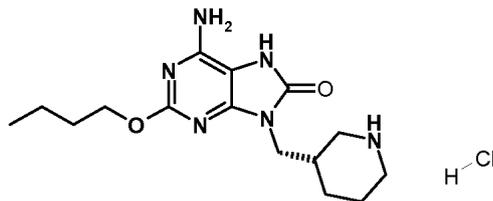
RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\delta$  9,52 (1H, s), 6,16 (1H, m), 5,95 (2H, s), 3,50 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,02 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,75-1,58 (2H, m), 1,58-1,42 (3H, m), 1,41-1,22 (3H, m), 0,99-0,85 (7H, m).

25 **Ejemplo 3: clorhidrato de 2-(butiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina**



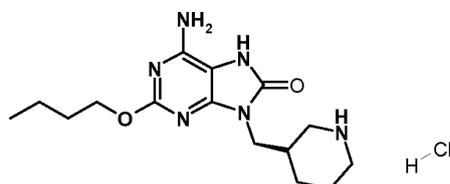
30 Se añadió 4N cloruro de hidrógeno en dioxano (5,3 ml) a una solución de 4-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (630 mg) en metanol (16 ml). Después de 4,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se secó bajo alto vacío. La purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo/metanol/agua 90:10:1 a 75:25:1 proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (404 mg).

RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  4,84 (5H, s), 4,27 (2H, t), 3,79 (2H, d), 3,40 (2H, d), 2,96 (2H, t), 2,21 (1H, m), 1,92 (2H, d), 1,75 (2H, m), 1,47-1,60 (4H, m), 1,00 (3H, t).

**Ejemplo 4: clorhidrato de 2-(butiloxi)-9-[(3S)-3-piperidinilmetil]-9H-purin-6-amina**

Preparado similarmente al Ejemplo 3 a partir de (3R)-3-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

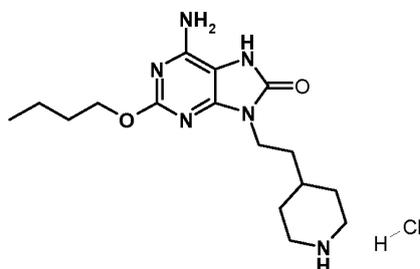
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 4,28 (2H, t), 3,77 (2H, m), 3,26 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,78 (1H, dd), 2,28 (1H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 1,67-1,77 (3H, m), 1,46-1,54 (2H, m), 1,38 (1H, m), 0,98 (3H, t).  
HRMS: [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> = 321,2039; hallado 321,2043.

**Ejemplo 5: clorhidrato de 2-(butiloxi)-9-[(3R)-3-piperidinilmetil]-9H-purin-6-amina**

- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 3 a partir de (3S)-3-[[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]metil]-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

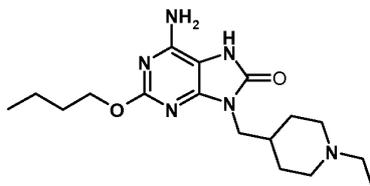
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 4,27 (2H, t), 3,77 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,81 (1H, t), 2,30 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 1,68-1,77 (3H, m), 1,37-1,54 (3H, m), 0,98 (3H, t).  
HRMS: [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> = 321,2039; hallado 321,2043,

- 15 **Ejemplo 6: clorhidrato de 2-(butiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina**



Preparado similarmente al Ejemplo 3 a partir de 4-[2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

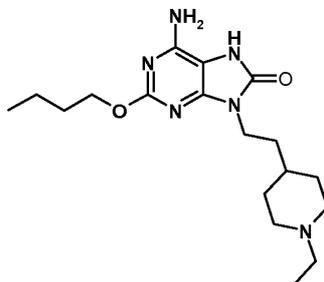
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 4,26 (2H, t), 3,88 (2H, m), 3,35 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,74 (4H, m), 1,60 (1H, s), 1,48 (2H, dd), 1,42 (2H, m), 0,98 (3H, t).  
HRMS: [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> = 335,2195; hallado 335,2182.

**Ejemplo 7: 2-(Butiloxi)-9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-9H-purin-6-amina**

- 25 Se disolvió 2-(butiloxi)-9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (37 mg, 0,102 mmol) en metanol (5 ml) y 4M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,638 ml, 2,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido blanco. La muestra se disolvió en metanol y se cargó en SPE de aminopropilo (2 g), eluyendo con metanol. El disolvente se retiró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg).

CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,64$  min;  $MH^+ 349$

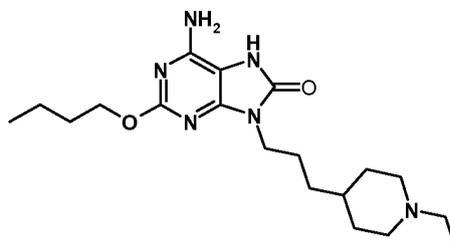
**Ejemplo 8: 2-(Butiloxi)-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina**



5 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,27$  min;  $MH^+ 363$

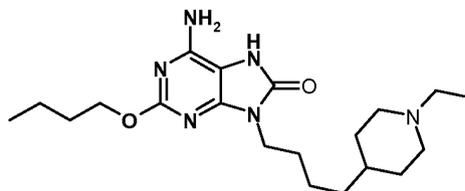
**Ejemplo 9: 2-(Butiloxi)-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina**



10 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,34$  min;  $MH^+ 377$

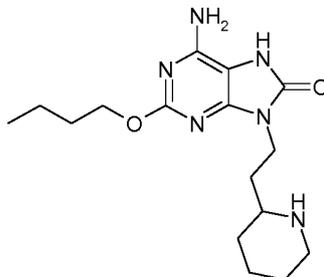
**Ejemplo 10: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



15 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,46$  min;  $MH^+ 391$

**Ejemplo 11: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(2-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

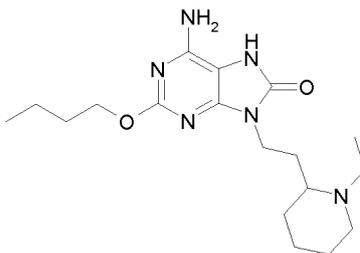


20 Se hidrogenó 2-[2-[6-amino-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]etil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (425 mg, 0,881 mmol) en etanol (50 ml) sobre paladio sobre carbón (187 mg, 0,176 mmol) a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se filtró a través de un cartucho de Celite en  $N_2$ , se lavó con EtOH y se evaporó al vacío. El residuo se purificó a través de MDAP (Procedimiento A) pero las fracciones contuvieron dos productos. Las fracciones se evaporaron y el material se disolvió en 4 ml 1:1 DMSO:MeOH. Una porción de 1 ml de este material se volvió a purificar mediante MDAP (Procedimiento A), la fracción que contiene el producto esperado de

hidrogenación, 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(2-piperidinil)etil]-9*H*-purin-6-amina, se utilizó directamente sin retirada del disolvente.

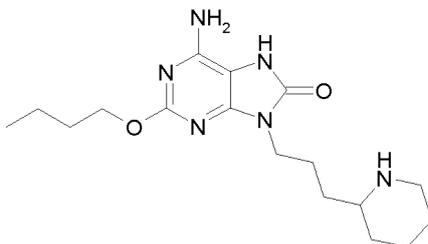
5 La solución bruta acuosa que contiene aproximadamente 45 mg de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(2-piperidinil)etil]-9*H*-purin-6-amina (45 mg, 0,129 mmol) se trató con una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,807 ml, 3,23 mmol, 4 molar de solución). Esto se agitó a temperatura ambiente en un frasco tapado durante la noche para dar una solución pálida. Una solución adicional de 1 ml de 4 molar HCl en 1,4-dioxano se añadió y la agitación se continuó durante el fin de semana. La solución de reacción amarilla se evaporó a sequedad en N<sub>2</sub> en una unidad de soplado descendente. El residuo se purificó a través de MDAP (Procedimiento A), las fracciones apropiadas se evaporaron en N<sub>2</sub> en una unidad de soplado descendente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23,3 mg).  
10 CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,12 min; MH<sup>+</sup> 335

**Ejemplo 12: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-2-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-2-piperidinil)etil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.  
15 CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,43 min; MH<sup>+</sup> 363

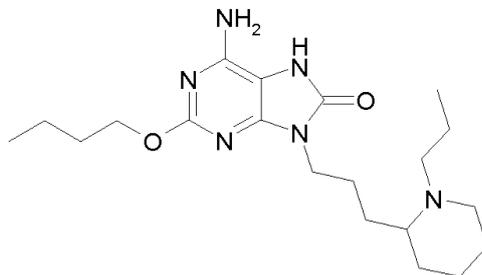
**Ejemplo 13: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



20 Se trató 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina (41,89 mg, 0,116 mmol) en metanol (3 ml) con una solución de 4 molar HCl en 1,4-dioxano (0,722 ml, 2,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en un frasco tapado durante la noche. La solución de reacción transparente se sopló en N<sub>2</sub> y después se disolvió en 1 ml 1:1 DMSO:MeOH y se purificó mediante DAP (Procedimiento A). La fracción apropiada se evaporó en N<sub>2</sub> en una unidad de soplado descendente de Radleys para dar el compuesto del título como un sólido blanco (31,1 mg).  
CLEM (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 2,17 min; MH<sup>+</sup> 349

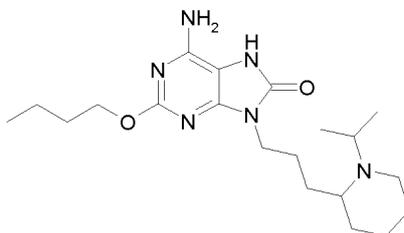
**Ejemplo 14: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-etil-2-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**

25 Una solución de 1-yodoetano se preparó disolviendo 1 mmol en acetonitrilo (1 ml). Una porción de esta solución (0,12 ml, equivalente a 0,12 mmol) se añadió a un tubo de ensayo. Se disolvió 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina (435 mg, 1,2 mmol) en DMF (6,0 ml) y una alícuota (0,5 ml, 0,1 mmol) se surtió al tubo. Se añadió DIPEA (40 µl, 0,23 mmol), y se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una alícuota adicional de 1-yodoetano en acetonitrilo (80 µl, 0,08 mmol) (total añadido 0,2 mmol) y DIPEA (40 µl, 0,23 mmol) y la agitación se continuó con calor a 50 °C durante 18 horas más. Se añadió DMSO:MeOH (200 µl), la mezcla se filtró y se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac. El residuo se volvió a disolver en una solución de 4M HCl/dioxano (0,2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml) y se aplicó a SPE de aminopropilo (0,1 g, 3 ml, pre-acondicionado en metanol (1,5 ml)). El producto se eluyó con metanol adicional (1,5 ml). El disolvente se retiró para dar el compuesto del título (6 mg).  
35 CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,66 min; MH<sup>+</sup> 377

**Ejemplo 15: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-propil-2-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

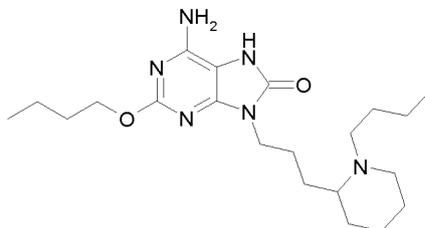
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+$  391

**Ejemplo 16: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

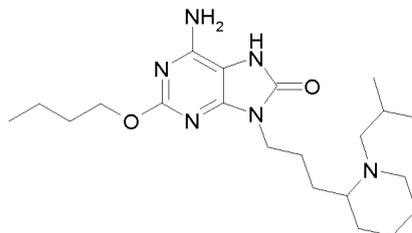
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,73$  min;  $MH^+$  391

**Ejemplo 17: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-butil-2-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

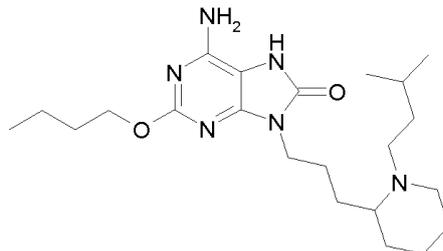
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,75$ min;  $MH^+$  405

**Ejemplo 18: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-metilpropil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

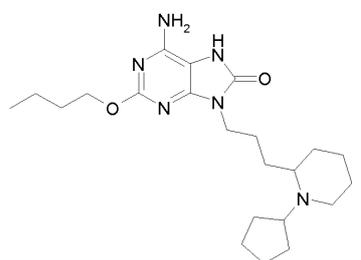
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

20 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,74$  min;  $MH^+$  405

**Ejemplo 19: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(3-metilbutil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

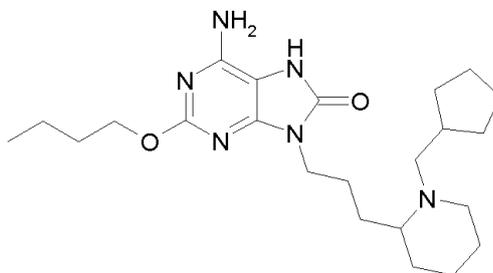
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,78\text{min}$ ;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 20: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclopentil-2-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

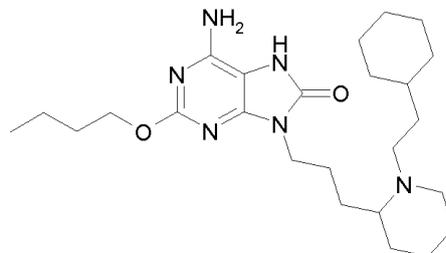
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,54\text{ min}$ ;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 21: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclopentilmetil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

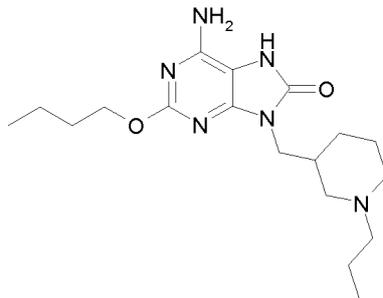
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodometilciclopentano.

15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,79\text{ min}$ ;  $MH^+ 431$

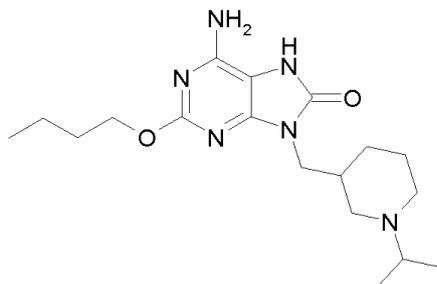
**Ejemplo 22: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-ciclohexiletil)-2-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(2-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 2-yodoetilciclohexano.

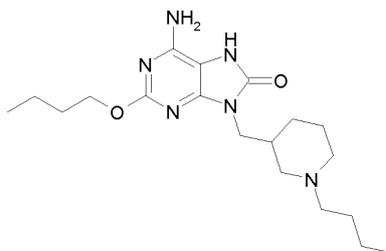
20 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,87\text{ min}$ ;  $MH^+ 459$

**Ejemplo 23: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[(1-propil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Se cargó 1-yodopropano (0,1 mmol) en un frasco y se añadió una alícuota (0,3 ml, 0,1 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina (802 mg, 2,398 mmol) suspendida en DMF (7,2 ml). Se añadió DIPEA (40  $\mu$ l, 0,229 mmol) y el tubo se tapó y se agitó para ayudar a la dispersión después se dejó reposar a temperatura ambiente (18 horas). Una porción adicional de 1-yodopropano (0,05 mmol) se añadió y la reacción se dejó reposar durante 18 horas. Se añadió DMSO (400  $\mu$ l) y la mezcla se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,5 ml), se tapó y se llevó a reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a 0,5 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 2 CV). El cartucho se eluyó con metanol (2 ml), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (7,5mg). CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,63 min;  $MH^+$  363

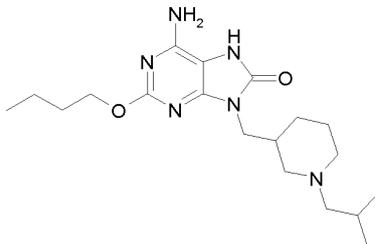
**Ejemplo 24: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]-metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Se cargó 2-yodopropano (0,1 mmol) a un frasco y se añadió una alícuota (0,3 ml, 0,1 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina (802 mg, 2,398 mmol) suspendida en DMF (7,2 ml). Se añadió DIPEA (40  $\mu$ l, 0,229 mmol) y el tubo se tapó y se agitó para ayudar a la dispersión después se dejó reposar a temperatura ambiente (18 horas). Se añadió DMSO (400  $\mu$ l) y la mezcla se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,5 ml), se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y aplicado a 0,5 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 2 CV). El cartucho se eluyó con metanol (2 ml), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (11,1 mg). CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,62 min;  $MH^+$  363

**Ejemplo 25: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[(1-butil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

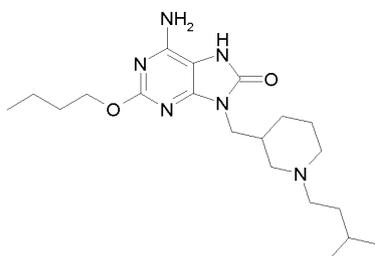
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,69 min;  $MH^+$  377

**Ejemplo 26: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(2-metilpropil)-3-piperidinil]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

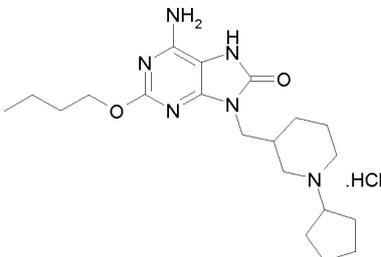
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,67$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 27: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(3-metilbutil)-3-piperidinil]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

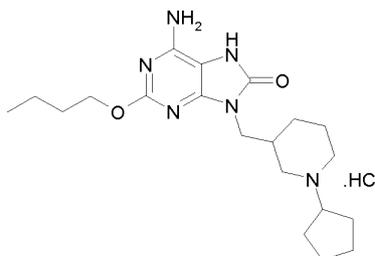
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(3-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,74$  min;  $MH^+ 391$

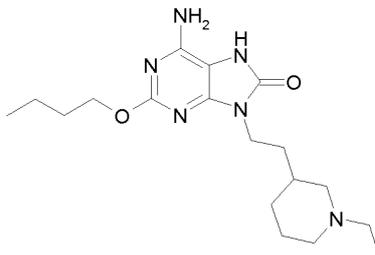
**Ejemplo 28: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(1-ciclopentil-3-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

A una solución de 2-(butiloxi)-9-[[1-(1-ciclopentil-3-piperidinil)metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (37,2 mg, 0,092 mmol) en metanol (3ml) a temperatura ambiente se añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (0,578 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se evaporó en  $N_2$  en una unidad de soplado descendente de Radleys para dar el compuesto del título as un sólido blanquecino (39 mg).

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,39$  min;  $MH^+ 389$

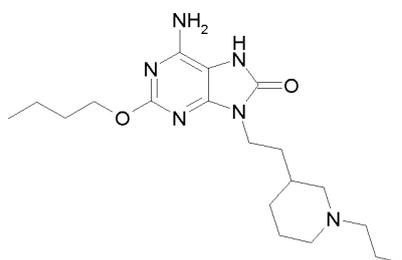
**Ejemplo 29: 6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

20 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina. CLEM (Procedimiento A):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+ 335$

**Ejemplo 30: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-etil-3-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

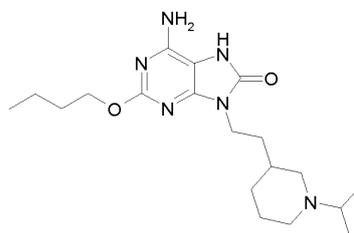
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-yodoetano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,65$  min;  $MH^+ 363$

**Ejemplo 31: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-propil-3-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

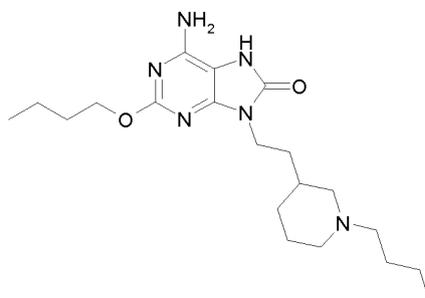
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,69$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 32: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil] etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

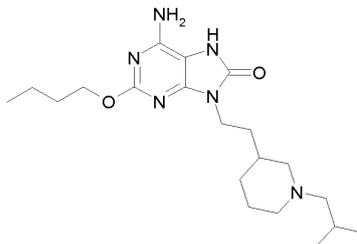
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,68$  min;  $MH^+ 363$

**Ejemplo 33: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-butil-3-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

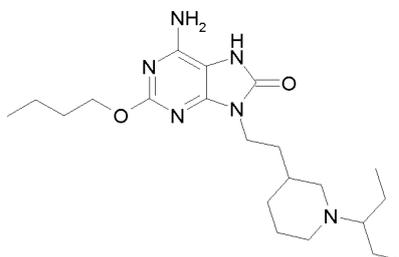
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

20 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,74$  min;  $MH^+ 391$

**Ejemplo 34: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(2-metilpropil)-3-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

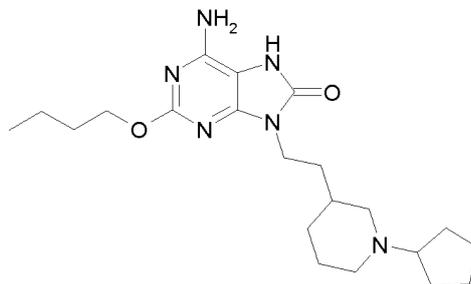
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,72$  min;  $MH^+ 391$

**Ejemplo 35: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(1-etilpropil)-3-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

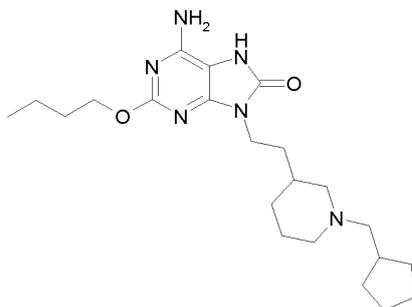
Una solución de 3-bromopentano se preparó disolviendo 1 mmol en acetonitrilo (1 ml). Una porción de esta solución (0,12 ml, equivalente a 0,12 mmol) se añadió a un tubo de ensayo. Se disolvió 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (435 mg, 1,2 mmol) en DMF (6,0 ml) y una alícuota (0,5 ml, 0,1 mmol) se surtió al tubo. DIPEA (40  $\mu$ l, 0,23 mmol) y se añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,3 mmol), y se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una alícuota adicional de 3-bromopentano en acetonitrilo (80  $\mu$ l, 0,08 mmol) (total añadido 0,2 mmol) y DIPEA (40  $\mu$ l, 0,23 mmol) y la agitación se continuó con calor a 50 °C durante 18 horas más. Se añadió DMSO:MeOH (200  $\mu$ l), la mezcla se filtró y se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en una solución de 4M HCl/dioxano (0,2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml) y se aplicó a SPE de aminopropilo (0,1 g, 3 ml, pre-acondicionado en metanol (1,5 ml)). El producto se eluyó con metanol adicional (1,5 ml). El disolvente se retiró para dar el compuesto del título (6mg).

10  
15  
20 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,66$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 36: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-ciclopentil-3-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

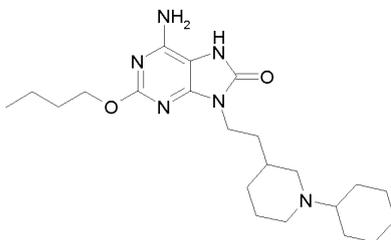
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

25 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,72$ min;  $MH^+ 403$

**Ejemplo 37: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(ciclopentilmetil)-3-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

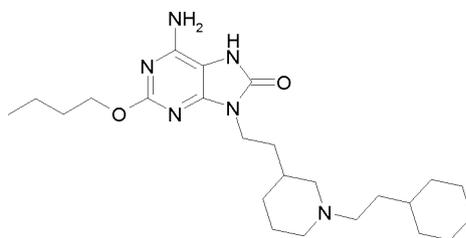
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y (1-yodometil)-ciclopentano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,78$  min;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 38: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-ciclohexil-3-piperidinil)-etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

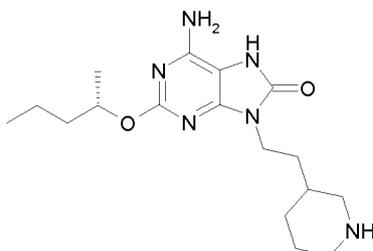
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y yodociclo-hexano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 39: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(2-ciclohexiletil)-3-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 35 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y (1-yodoetil)-ciclohexano.

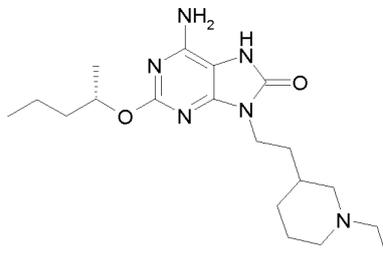
15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+ 444$

**Ejemplo 40: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(3-piperidinil)-etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

20 A una solución de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(3-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (35 mg, 0,097 mmol) en metanol (4 ml) se añadió 4M HCl en dioxano (1,5ml, 6,00 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción después se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys para dar el producto bruto. Esto se volvió a disolver en metanol (~5 ml) y se hizo pasar a un cartucho de 2 g SPE aminopropilo (-NH<sub>2</sub>). El filtrado se secó bajo una corriente de nitrógeno en un aparato de soplado descendente de Radleys. La muestra se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado

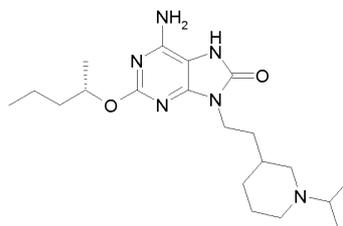
descendente de Radleys para dar el compuesto del título as un sólido blanquecino (21,5 mg).  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,25$  min;  $MH^+ 349$

**Ejemplo 41: 6-Amino-9-[2-(1-etil-3-piperidinil)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



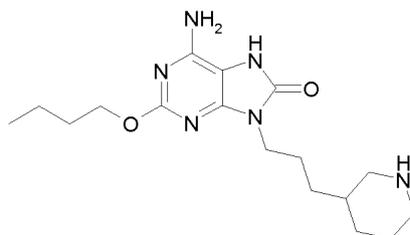
- 5 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[2-(1-etil-3-piperidinil)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,65$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 42: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



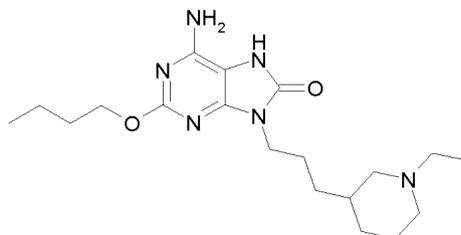
- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 40 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,65$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 43: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



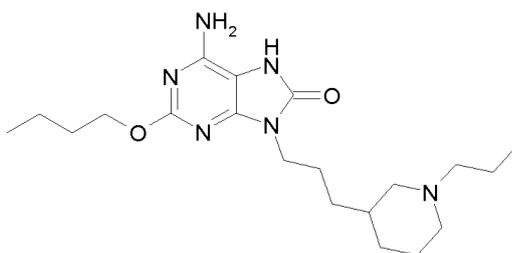
- 15 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,17$  min;  $MH^+ 349$

**Ejemplo 44: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-etil-3-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



- 20 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodoetano.  
CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,64$  min;  $MH^+ 377$

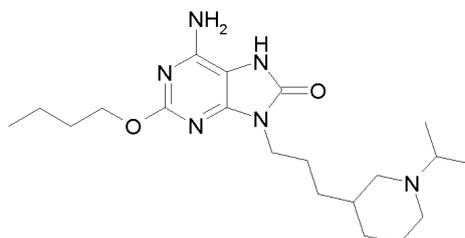
**Ejemplo 45: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-propil-3-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodopropano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  min;  $\text{MH}^+ 391$

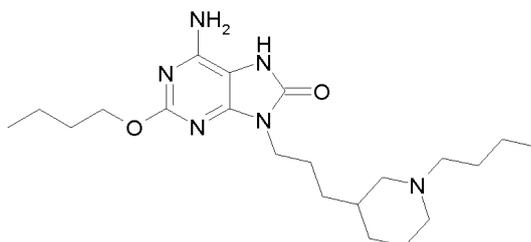
5 **Ejemplo 46: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 2-yodopropano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,67$  min;  $\text{MH}^+ 391$

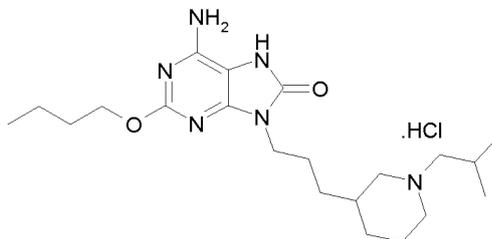
10 **Ejemplo 47: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-butil-3-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodobutano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,72$  min;  $\text{MH}^+ 405$

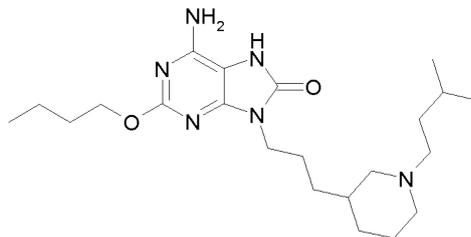
15 **Ejemplo 48: clorhidrato de 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-metilpropil)-3-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano. La evidencia de RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $\text{NH}^+$  a  $\delta$  9,42 ppm.

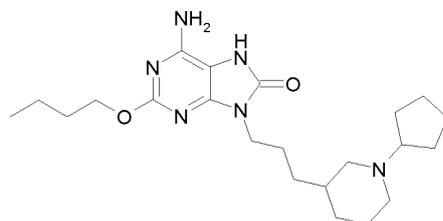
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  min;  $\text{MH}^+ 405$

20

**Ejemplo 49: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(3-metilbutil)-3-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

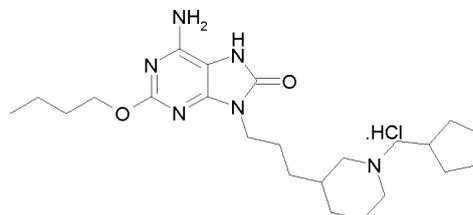
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 50: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclopentil-3-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

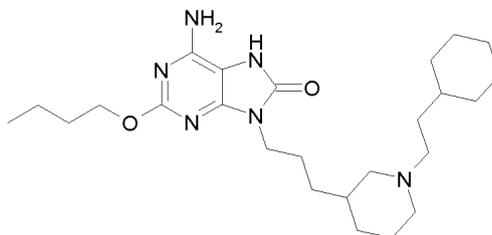
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,71$  min;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 51: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclopentilmetil)-3-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodometilciclopentano. La evidencia de RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $NH^+$  a  $\delta$  9,58 ppm.

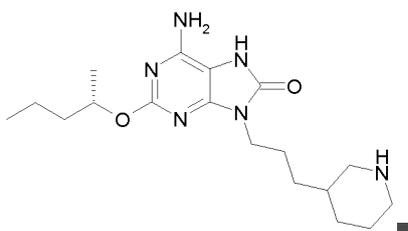
15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+ 431$

**Ejemplo 52: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-ciclohexiletil)-3-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y (1-yodoetil)-ciclohexano.

20 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,87$  min;  $MH^+ 459$

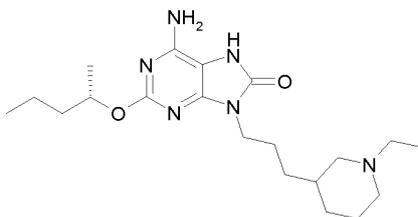
**Ejemplo 53: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(3-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 13 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(3-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET}$  = 2,29 min;  $MH^+$  363

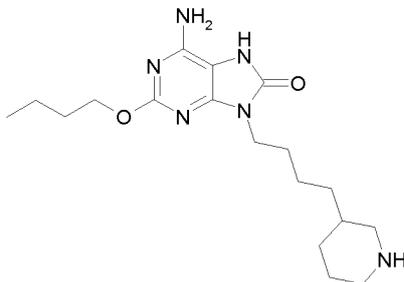
5 **Ejemplo 54: 6-Amino-9-[3-(1-etil-3-piperidinil)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[3-(1-etil-3-piperidinil)propil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,45 min;  $MH^+$  391

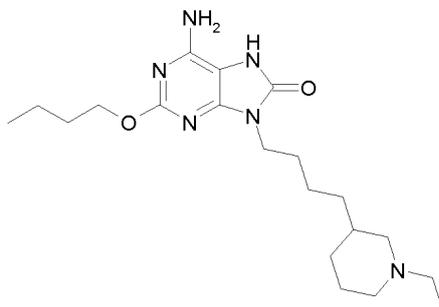
10 **Ejemplo 55: 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,44 min;  $MH^+$  363

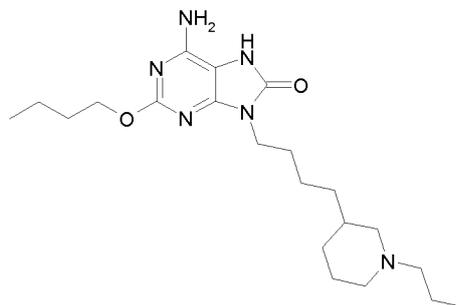
**Ejemplo 56: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-etil-3-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



15

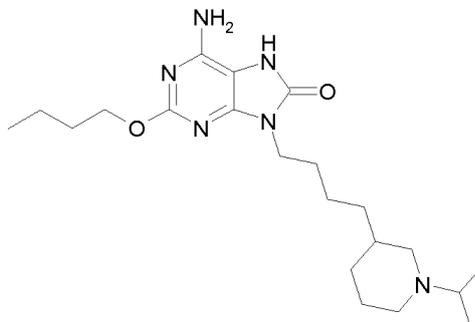
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y yodoetano.

CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,68 min;  $MH^+$  391

**Ejemplo 57: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-propil-3-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

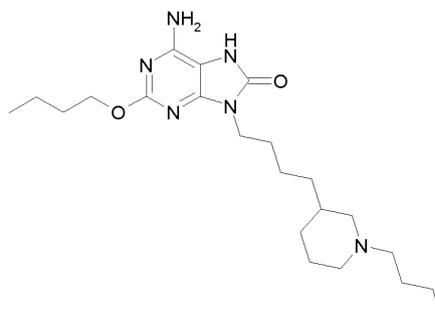
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,72$  min;  $MH^+$  405

**Ejemplo 58: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil] butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

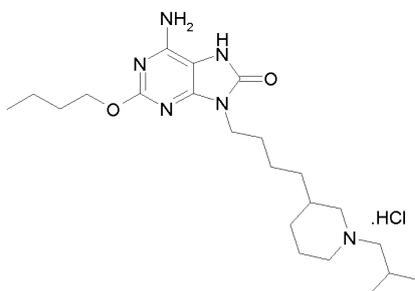
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,71$  min;  $MH^+$  405

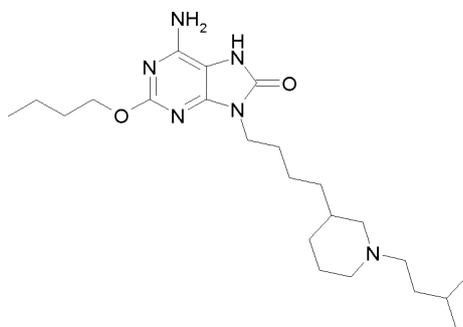
**Ejemplo 59: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-butil-3-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

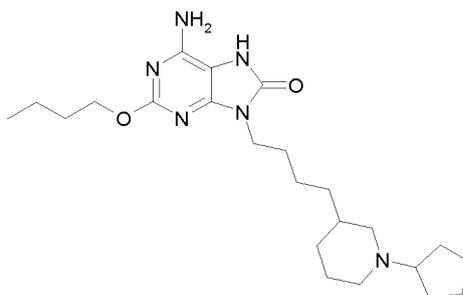
15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+$  419

**Ejemplo 60: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-metilpropil)-3-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

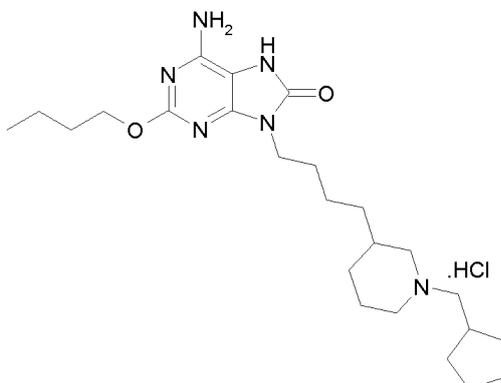
- 5 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano. La evidencia de RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $\text{NH}^+$  a  $\delta$  9,35 ppm.  
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,74$  min;  $\text{MH}^+ 419$

**Ejemplo 61: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(3-metilbutil)-3-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

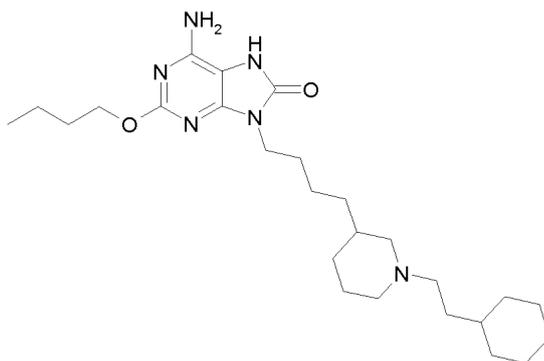
- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.  
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,80$  min;  $\text{MH}^+ 433$

**Ejemplo 62: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-ciclopentil-3-piperidinil) butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

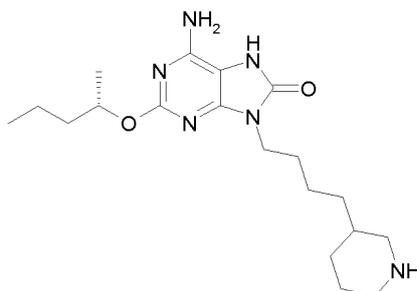
- 15 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.  
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  min;  $\text{MH}^+ 431$

**Ejemplo 63: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(ciclopentilmetil)-3-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

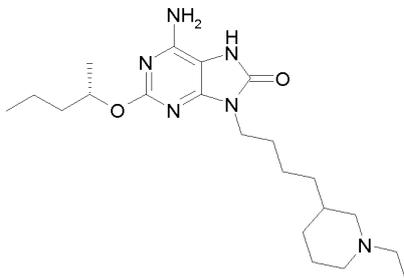
- 5 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y (yodometil)-ciclopentano. La evidencia de RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $\text{NH}^+$  a  $\delta$  9,45 ppm.  
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,80\text{min}$ ;  $\text{MH}^+ 445$

**Ejemplo 64: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-ciclohexiletil)-3-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y (2-yodoetil)ciclohexano.  
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,90\text{min}$ ;  $\text{MH}^+ 473$

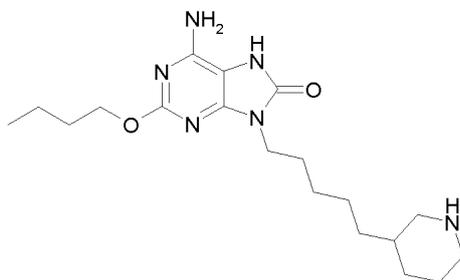
**Ejemplo 65: 6-Amino-2-[[1-(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(3-piperidinil) butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

- 15 Preparado similarmente al Ejemplo 13 a partir de 2-[[1-(1S)-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[4-(3-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,51\text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 377$

**Ejemplo 66: 6-Amino-9-[4-(1-etil-3-piperidinil)butil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

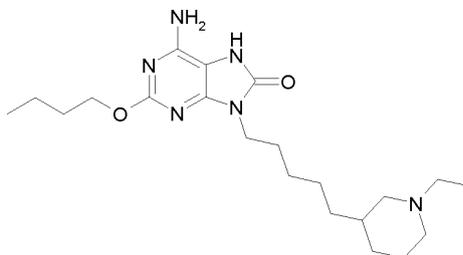
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[4-(1-etil-3-piperidinil)butil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,54\text{min}$ ;  $MH^+ 405$

**Ejemplo 67: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(3-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

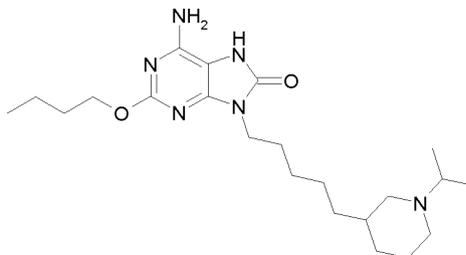
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(3-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,66\text{min}$ ;  $MH^+ 377$

**10 Ejemplo 68: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-etil-3-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

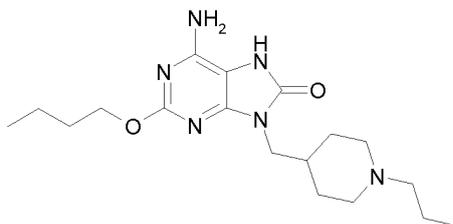
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[5-(1-etil-3-piperidinil)pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,67\text{ min}$ ;  $MH^+ 405$

**15 Ejemplo 69: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

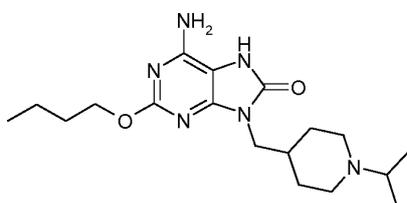
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[5-[1-(1-metiletil)-3-piperidinil]pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,79\text{ min}$ ;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 70: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[(1-propil-4-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

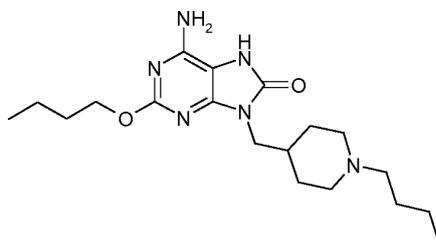
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,34$  min;  $MH^+$  363

**Ejemplo 71: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(1-metiletil)-4-piperidinil] metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

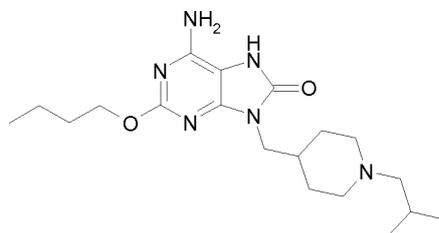
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,32$  min;  $MH^+$  363

**Ejemplo 72: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[(1-butil-4-piperidinil)metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

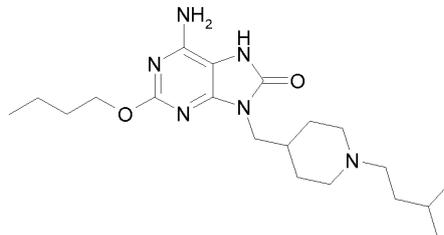
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,45$  min;  $MH^+$  377

**Ejemplo 73: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

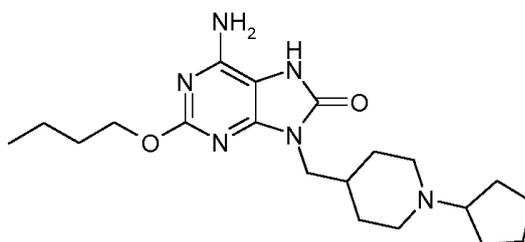
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,43$  min;  $MH^+$  377

**Ejemplo 74: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil] metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

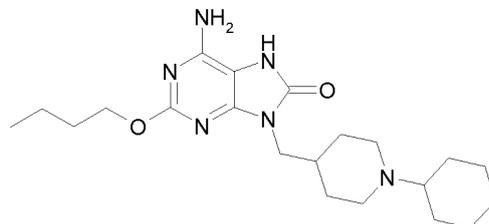
Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilpropano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,25 min;  $MH^+$  349

**Ejemplo 75: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(1-ciclopentil)-4-piperidinil] metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 24 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

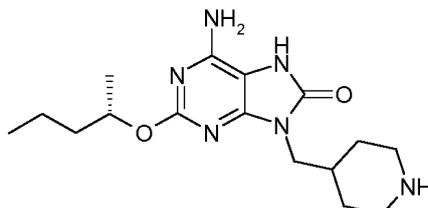
10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,45min;  $MH^+$  389

**Ejemplo 76: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[[1-(1-ciclohexil)-4-piperidinil]-metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Se cargó yodociclohexano (0,1 mmol) en un tubo y una alícuota (0,4 ml, 0,12 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-6-amina (0,402 g mg, 1,2 mmol) suspendida en DMF (4,8 ml) se añadió a cada tubo. Se añadieron DIPEA (40  $\mu$ l, 0,229 mmol) y carbonato de potasio (46mg) a cada tubo, el tubo se calentó a 50 °C durante 18 horas. Una porción adicional de yodociclohexano (15  $\mu$ l) y DIPEA (40  $\mu$ l) se añadió y el calentamiento se continuó durante 18 horas más. Se añadió DMSO (250  $\mu$ l) y la solución y la mezcla se purificaron mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,2 ml), se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas.

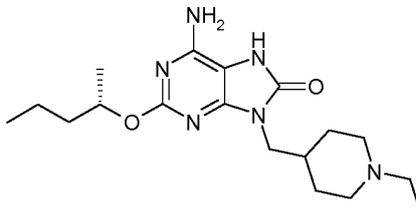
15 El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. La muestra se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH y se purificó mediante MDAP (Procedimiento C) y el disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a la parte superior de 0,1 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 1,5 ml). El cartucho se eluyó con metanol (1,5 ml), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (1,9 mg).

25 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,56min;  $MH^+$  403

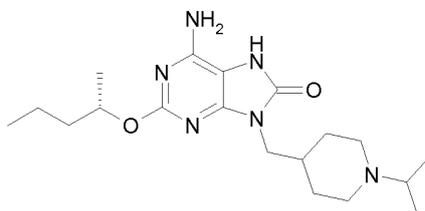
**Ejemplo 77: 6-Amino-2-[[1(S)-1-Metilbutil]oxi]-9-(4-piperidinilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 40 a partir de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-9H-purin-

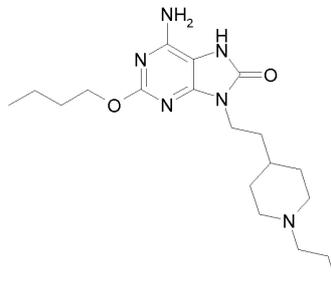
6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,53\text{min}$ ;  $MH^+ 335$ **Ejemplo 78: 6-Amino-9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

- 5 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

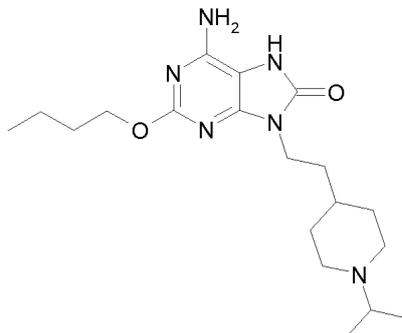
CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,91\text{ min}$ ;  $MH^+ 363$ **Ejemplo 79: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]metil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,98\text{ min}$ ;  $MH^+ 377$ **Ejemplo 80: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-propil-4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

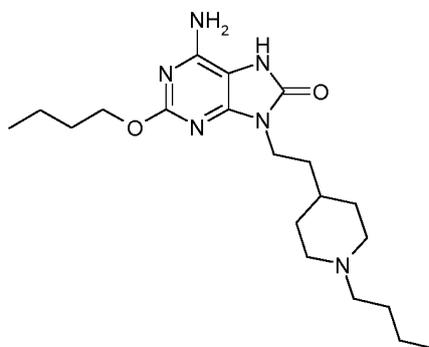
- 15 Se cargó 1-yodopropano (0,1 mmol) a un frasco y una alícuota (0,4ml, 0,12mmol) of una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (0,418 g mg, 1,2mmol) suspendida en DMF (4,8 ml) se añadió a cada tubo. Finalmente se añadió DIPEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,229 mmol) a cada tubo, el tubo se calentó a 50 °C durante 18 horas. Una porción adicional de 1-yodopropano (15  $\mu\text{l}$ ) y DIPEA (20  $\mu\text{l}$ ) se añadió a cada tubo y el calentamiento se continuó durante 18 horas más. Se añadió DMSO (200  $\mu\text{l}$ ) y la solución y la mezcla se purificaron mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,2 ml), se tapó y se llevó a reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a la parte superior de 0,1 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 1,5 ml). El cartucho se eluyó con metanol (1,5ml) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (5,1 mg).
- 25

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,38\text{ min}$ ;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 81: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

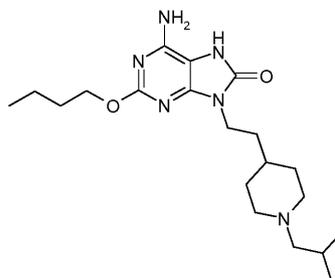
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,27\text{min}$ ;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 82: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-butil-4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Se cargó 1-yodobutano (0,1 mmol) a un tubo y se añadió una alícuota (0,4 ml, 0,12 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina (0,418 g mg, 1,2 mmol) suspendida en DMF (4,8 ml).  
 10 Se añadió DIPEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,229 mmol) y el tubo se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 1-yodobutano (15  $\mu\text{l}$ ) y DIPEA (20  $\mu\text{l}$ ) y el calentamiento se continuó durante 18 horas más. Se añadió DMSO (200  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se purificó mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,2 ml), se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. La muestra se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH y se purificó mediante MDAP (Procedimiento C) y el disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a 0,1 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 1,5ml). El cartucho se eluyó con metanol (1,5 ml), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (4,8 mg).

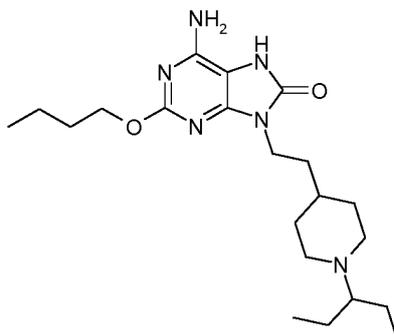
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,50\text{min}$ ;  $MH^+ 391$

**20 Ejemplo 83: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

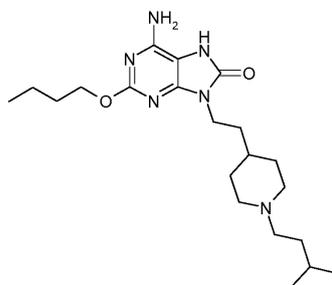
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,47\text{ min}$ ;  $MH^+ 391$

25

**Ejemplo 84: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(1-etilpropil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

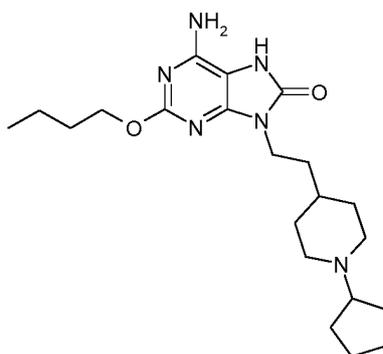
Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 3-bromopentano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,53$  min;  $MH^+ 405$

**Ejemplo 85: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

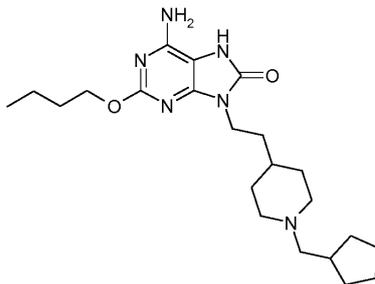
Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,60$  min;  $MH^+ 405$

**Ejemplo 86: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-ciclopentil-4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

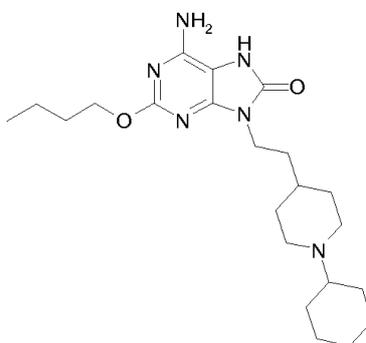
Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y yodociclohexano.

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,49$  min;  $MH^+ 403$

**Ejemplo 87: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

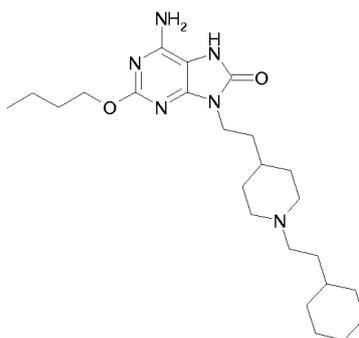
Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y yodometilciclopentano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,62$  min;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 88: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-(1-ciclohexil-4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

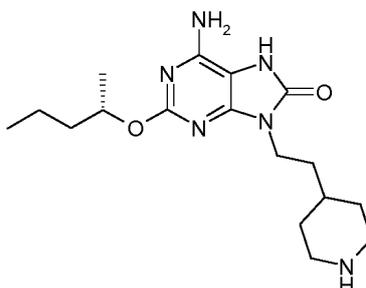
Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y yodociclohexano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,57$  min;  $MH^+ 417$

**Ejemplo 89: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[2-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina y (1-yodoetil)-ciclohexano.

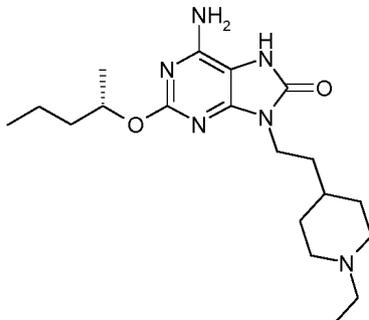
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,85$  min;  $MH^+ 445$

**Ejemplo 90: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(4-piperidinil)-etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 40 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,34$  min;  $MH^+ 349$

**Ejemplo 91: 6-Amino-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

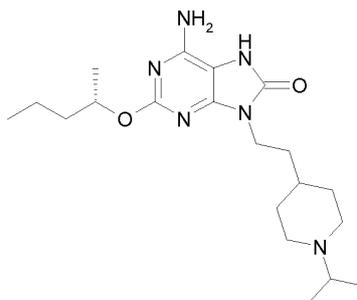


5

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,34$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 92: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

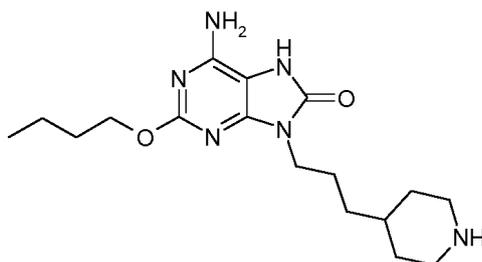


10

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,51$  min;  $MH^+ 391$

**Ejemplo 93: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

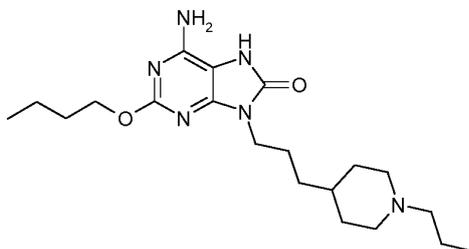


15

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,10$  min;  $MH^+ 349$

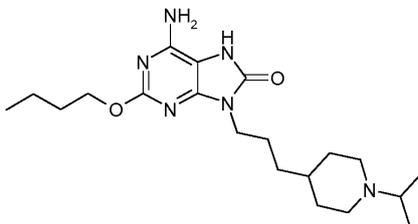
**Ejemplo 94: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-propil-4-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodopropano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  min;  $\text{MH}^+ 391$

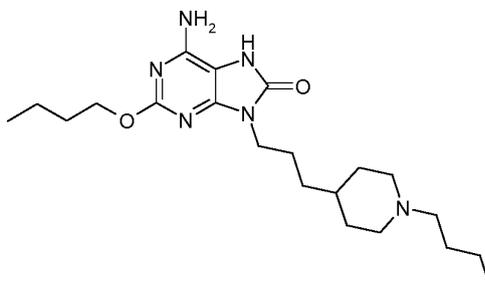
5 **Ejemplo 95: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 2-yodopropano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,69$  min;  $\text{MH}^+ 391$

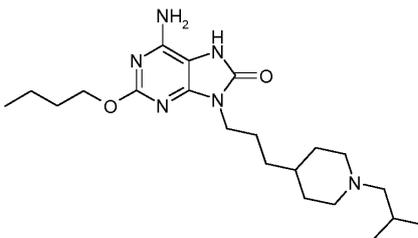
10 **Ejemplo 96: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-butil-4-piperidinil)-propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodobutano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  min;  $\text{MH}^+ 405$

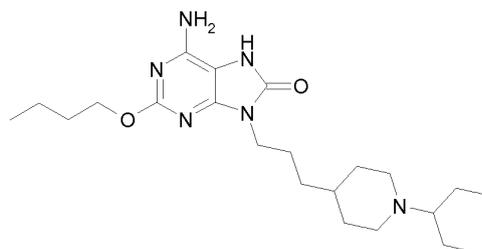
15 **Ejemplo 97: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,72$  min;  $\text{MH}^+ 405$

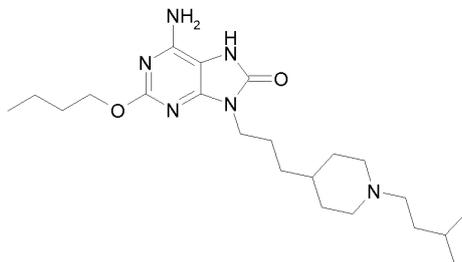
20 **Ejemplo 98: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(1-etilpropil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 35 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina y 3-bromopentano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,76$  min;  $\text{MH}^+ 419$

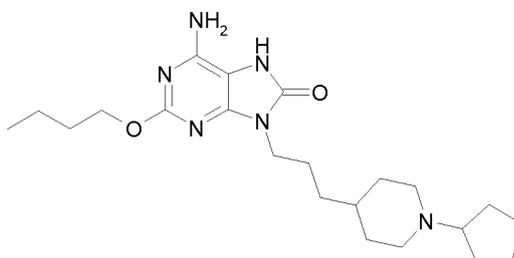
**Ejemplo 99: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



5 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,78$  min;  $\text{MH}^+ 419$

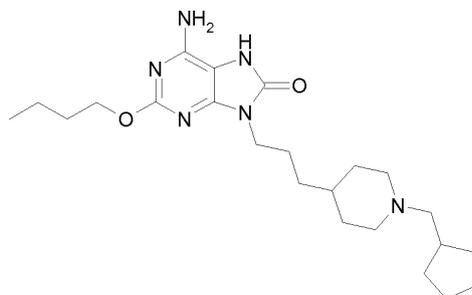
**Ejemplo 100: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclopentil-4-piperidinil) propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



10 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  min;  $\text{MH}^+ 417$

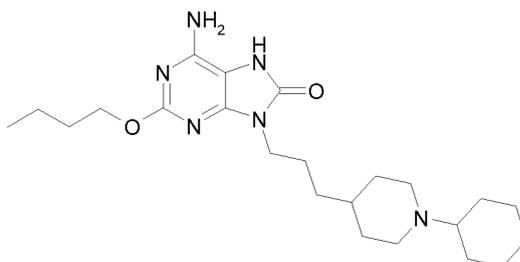
**Ejemplo 101: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



15 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y (yodometil)-ciclopentano.

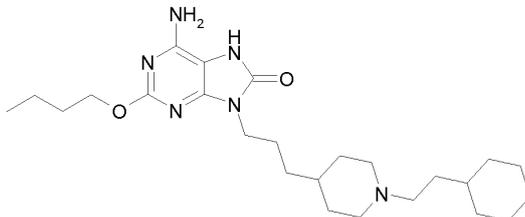
CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  min;  $\text{MH}^+ 431$

**Ejemplo 102: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-ciclohexil-4-piperidinil) propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



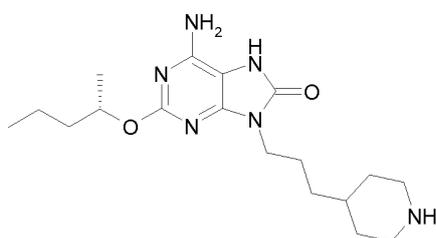
20 Preparado similarmente al Ejemplo 35 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y yodociclohexano.

CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,78$  min;  $\text{MH}^+ 431$

**Ejemplo 103: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-[1-(2-ciclohexetil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

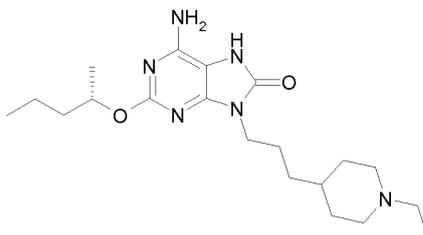
Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina y 2-(yodoetil)-ciclohexano.

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+ 459$

**Ejemplo 104: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(4-piperidinil) propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

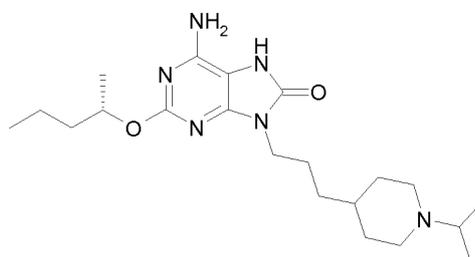
Preparado similarmente al Ejemplo 40 a partir de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina.

10 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 2,77$  min;  $MH^+ 363$

**Ejemplo 105: 6-Amino-9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

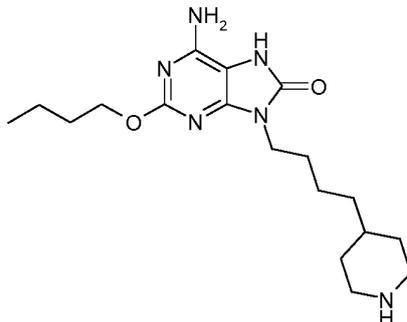
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[3-(1-etil-4-piperidinil)propil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,10$  min;  $MH^+ 391$

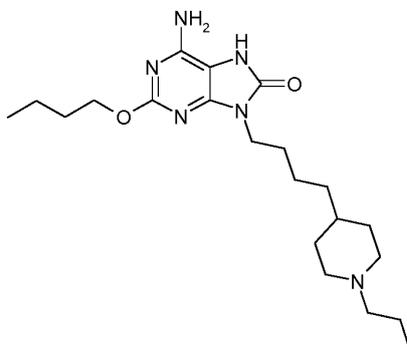
**Ejemplo 106: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

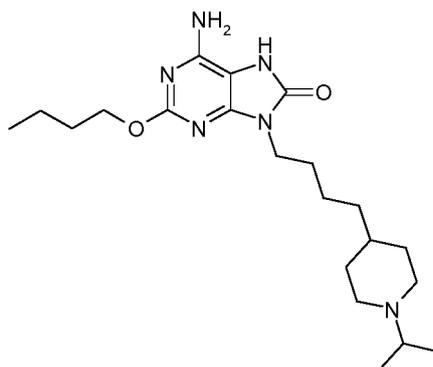
20 CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 3,17$  min;  $MH^+ 405$

**Ejemplo 107: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

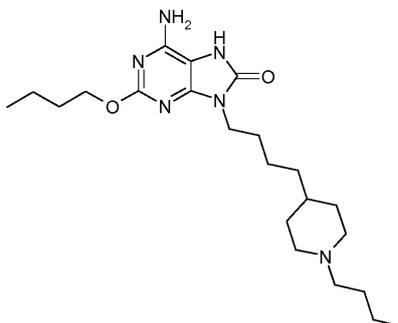
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,40$  min;  $MH^+ 363$

**5 Ejemplo 108: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-propil-4-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,57$  min;  $MH^+ 405$

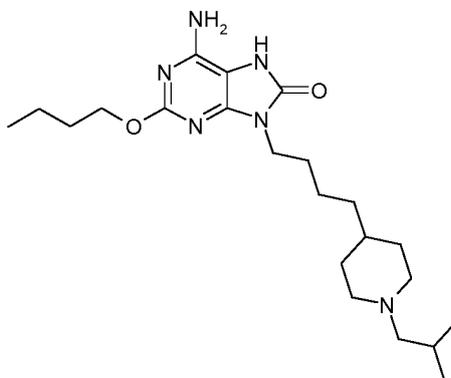
**10 Ejemplo 109: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,55$  min;  $MH^+ 405$

**Ejemplo 110: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-butil-4-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

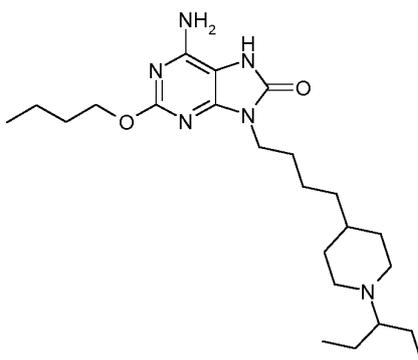
Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,67$  min;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 111: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,64$  min;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 112: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(1-etilpropil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

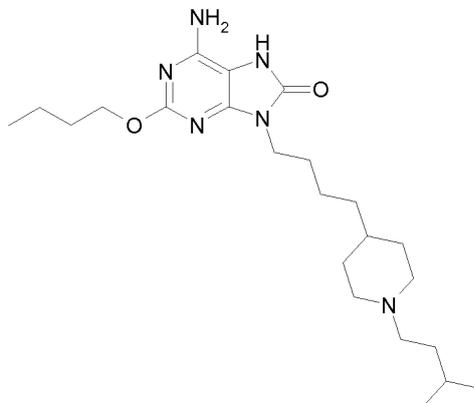
Se cargó 3-bromopentano (0,1 mmol) en un tubo y se añadió una alícuota (0,4 ml, 0,12 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina (0,452 g mg, 1,2 mmol) suspendida en DMF (4,8 ml). Se añadió DIPEA (40  $\mu$ l, 0,229 mmol) y se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 3-bromopentano (15  $\mu$ l) y DIPEA (40  $\mu$ l) y el calentamiento se continuó durante 18 horas más. Se añadió carbonato de potasio (46 mg) y el calentamiento se continuó durante 72 horas más. Se añadió DMSO (200  $\mu$ l) y la mezcla resultante se filtró, la solución se purificó a través de Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,2 ml), se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. La muestra se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH y se purificó mediante MDAP (Procedimiento C) y el disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a 0,1 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 1,5 ml). El cartucho se eluyó con metanol (1,5 ml), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (5,9 mg).

15

20

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,69$  min;  $MH^+ 433$

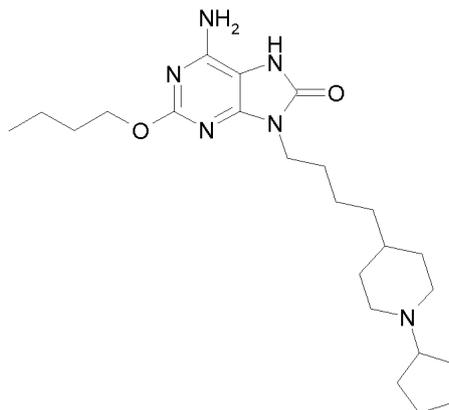
**Ejemplo 113: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



5 Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,75$  min;  $MH^+ 433$

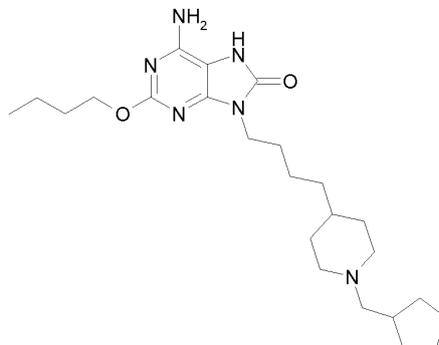
**Ejemplo 114: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-ciclopentil-4-piperidinil) butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



10 Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.

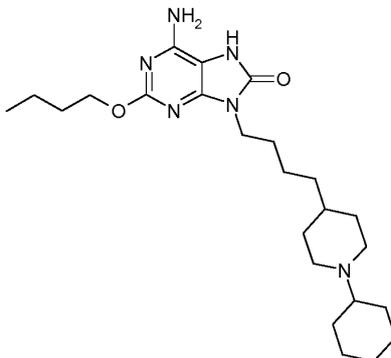
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,65$  min;  $MH^+ 431$

**Ejemplo 115: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



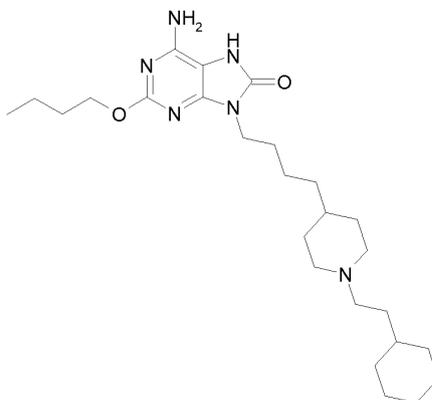
15 Preparado similarmente al Ejemplo 82 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y yodometilciclopentano.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,77$  min;  $MH^+ 445$

**Ejemplo 116: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-ciclohexil-4-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

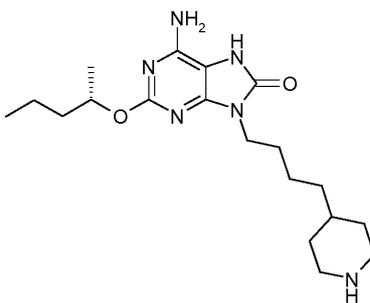
Preparado similarmente al Ejemplo 112 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y yodociclohexano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,74$  min;  $MH^+ 445$

**Ejemplo 117: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

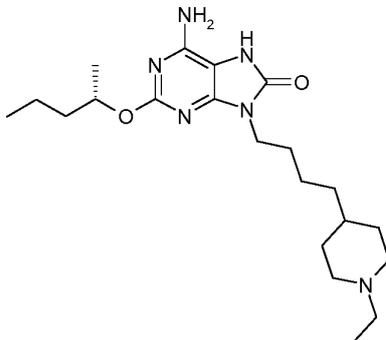
Preparado similarmente al Ejemplo 80 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina y (2-yodoetil)-ciclohexano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,99$  min;  $MH^+ 473$

**Ejemplo 118: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

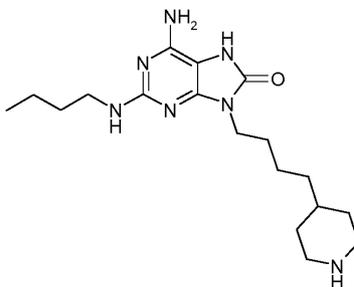
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,45$  min;  $MH^+ 377$

**Ejemplo 119: 6-Amino-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

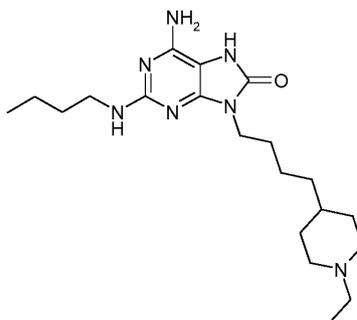
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-2-[[1S]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,45$  min;  $\text{MH}^+ 377$

**Ejemplo 120: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

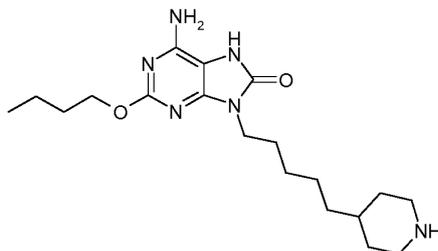
Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de  $N^2$ -butil-8-(metiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamina.

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,17$  min;  $\text{MH}^+ 362$

**10 Ejemplo 121: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de  $N^2$ -butil-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina.

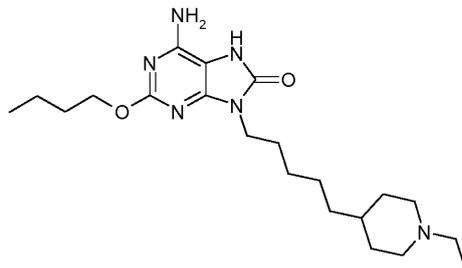
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,19$  min;  $\text{MH}^+ 390$

**15 Ejemplo 122: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,52$  min;  $\text{MH}^+ 377$

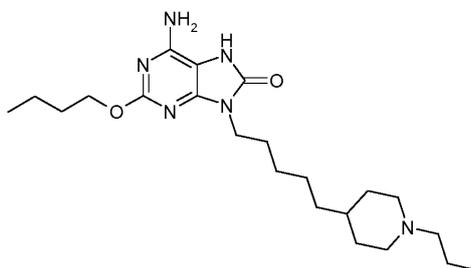
**Ejemplo 123: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-etil-4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y yodoetano.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,59$  min;  $MH^+ 405$

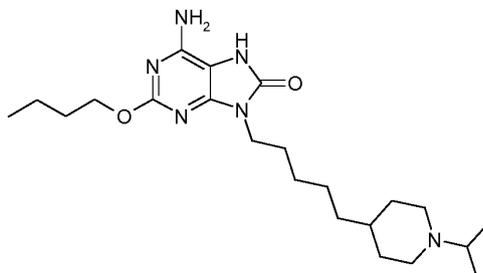
**Ejemplo 124: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-propil-4-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 1-yodopropano.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,68$  min;  $MH^+ 419$

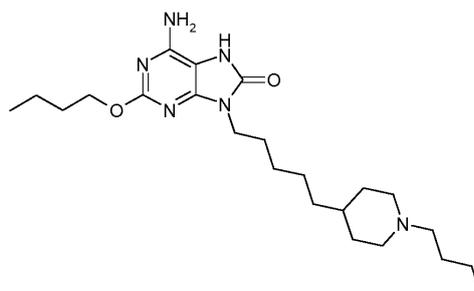
**Ejemplo 125: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 2-yodopropano.

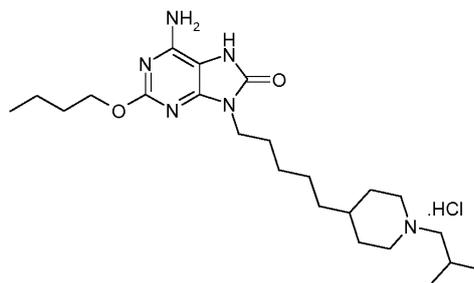
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,66$  min;  $MH^+ 419$

**Ejemplo 126: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-butil-4-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

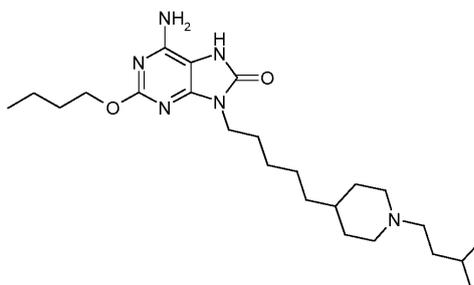


Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 1-yodobutano.

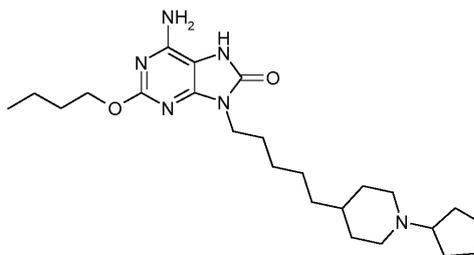
20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,78$  min;  $MH^+ 433$

**Ejemplo 127: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

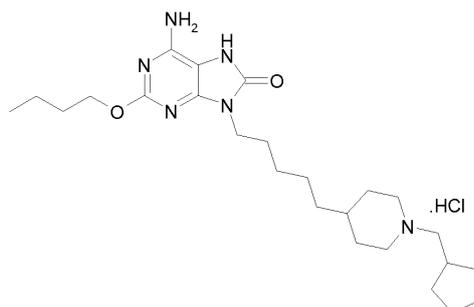
- 5 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 1-yodo-2-metilpropano. La evidencia de RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $\text{NH}^+$  a  $\delta$  9,4 ppm.  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,75$  min;  $\text{MH}^+ 433$

**Ejemplo 128: 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(3-metilbutil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

- 10 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-metilbutano.  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,86$  min;  $\text{MH}^+ 447$

**Ejemplo 129: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-ciclopentil-4-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

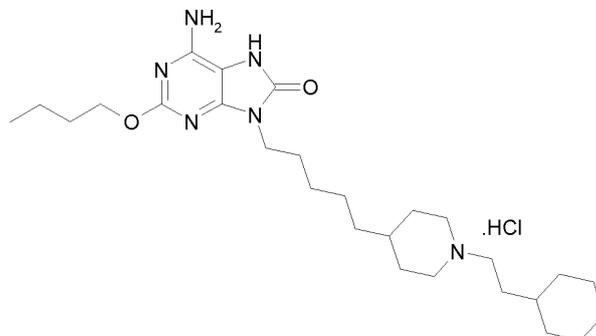
- 15 Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y yodociclopentano.  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,75$  min;  $\text{MH}^+ 445$

**Ejemplo 130: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(ciclopentilmetil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

Preparado similarmente al Ejemplo 14 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina y yodometilciclopentano. La evidencia de RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO) indicó que el material obtenido fue la sal de clorhidrato, piperidina  $\text{NH}^+$  a  $\delta$  9,6 ppm.

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,87$  min;  $\text{MH}^+ 459$

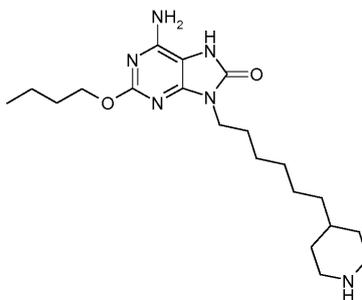
5 **Ejemplo 131: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-[1-(2-ciclohexiletil)-4-piperidinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



10 Se cargó (2-yodoetil)ciclohexano (0,1 mmol) a un tubo y se añadió una alícuota (0,5 ml, 0,12 mmol) de una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina (0,435g mg, 1,2 mmol) suspendida en DMF (6 ml). Se añadió DIPEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,229 mmol) y se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 1-yodopropano (80  $\mu\text{l}$ ) y DIPEA (20  $\mu\text{l}$ ) y el calentamiento se continuó durante 18 horas más. Se añadió DMSO (200  $\mu\text{l}$ ) y la solución y la mezcla se purificaron mediante Mass Directed AutoPrep (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío usando Genevac. El residuo se volvió a disolver en 4M HCl/dioxano (0,2 ml), se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se secó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de soplado descendente de Radleys. El material se volvió a disolver en metanol (0,5 ml), y se aplicó a 0,1 g SPE de aminopropilo (pre-acondicionado con metanol, 1,5 ml). El cartucho se eluyó con metanol (1,5 ml) y el disolvente se retiró. La muestra se volvió a disolver en 4M HCl en dioxano (100  $\mu\text{l}$ ) y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (2,5 mg).

15 CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 1,04$  min;  $\text{MH}^+ 487$

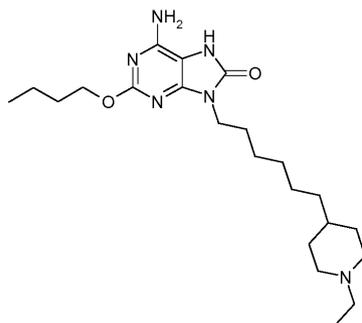
20 **Ejemplo 132: clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,61$  min;  $\text{MH}^+ 391$

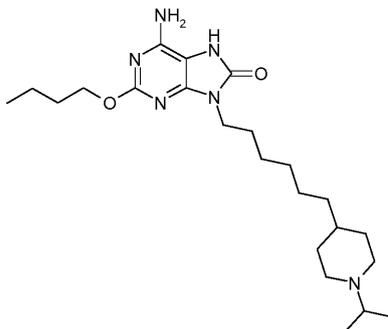
**Ejemplo 133: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[6-(1-etil-4-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



25 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-[6-(1-etil-4-piperidinil)hexil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,65$  min;  $MH^+ 419$

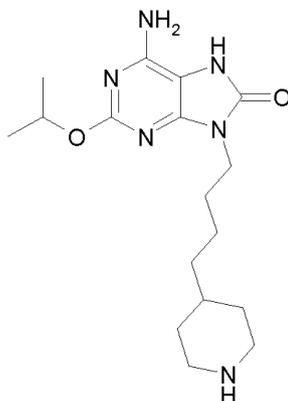
**Ejemplo 134: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-{6-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]hexil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



5 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 2-(butiloxi)-9-{6-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]hexil}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,70$  min;  $MH^+ 433$

**Ejemplo 135: 6-Amino-2-[(1-metiletil)oxi]-9-[4-(4-piperidinil)-butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**



10 Preparado similarmente al Ejemplo 7 a partir de 4-{4-[6-amino-2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-9-il]butil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,17$  min;  $MH^+ 349$

Datos biológicos

Los compuestos de la invención se probaron para la actividad biológica *in vitro* según los siguientes ensayos, o ensayos similares:

15 Ensayo para la inducción de interferón  $\alpha$  usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas crio-conservadas

Preparación de compuestos

Los compuestos se disolvieron en DMSO. Se prepararon diluciones dobles seriadas con DMSO y se añadieron 0,25  $\mu$ l en placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos.

20 Preparación de CMSP

Se obtuvieron muestras de sangre de hasta 200 ml de donantes humanos sanos. Se recubrieron gradientes de Ficoll de 15 ml en tubos Leucosep con la sangre completa en volúmenes de 25 ml y se centrifugaron a 1000 g durante 20 min. Se retiraron cuidadosamente las células en la banda en la superficie de separación plasma/Histopaque y se lavaron dos veces con PBS (se centrifugó a 400 g durante 5 min para la recolección). El sedimento final se re-suspendió en medio de congelación (90 % de suero inactivado por calor, 10 % de DMSO) a una concentración de células de  $4 \times 10^7$  células/ml. Entonces, las células re-suspendidas se crio-preservaron (congelaron) usando un congelador de velocidad controlada y se guardaron a  $-140$  °C durante hasta 4 meses.

Incubación y ensayo para interferón- $\alpha$

Inmediatamente antes del ensayo, los viales de CMSP crio-preservadas (congeladas) se descongelaron

rápidamente en un baño de agua a 37 °C. Se preparó y se contó una dilución 1:10 de las células en azul de tripano. Entonces, las CMSP se diluyeron en medio de crecimiento [RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen), penicilina + estreptavidina (n.º de catálogo de Gibco 25030-024, 1:50), L-glutamina 2 mm y 1000 unidades/ml de IFN-gamma humano recombinante (catálogo de Preprotech n.º 300-02)] hasta una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml y se añadieron 50 µl/cavidad a placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos que contenían 0,25 µl de DMSO o compuesto de ensayo en 0,25 µl de DMSO. La concentración final superior del compuesto fue normalmente 50 µM o 5 µM (para obtener un ajuste de curva para compuestos altamente activos). Las placas se incubaron durante 24 h a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub>.

Se usó un inmunoensayo de múltiples isoformas para cuantificar IFN-α en sobrenadantes de CMSP. El anticuerpo policlonal de conejo contra IFN-α humano (número de catálogo 31101, Stratech Scientific) se diluyó 1:10000 en tampón de ensayo (RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %, Invitrogen) y a cada cavidad se añadieron 20 µl de una placa GAR (recubierta con anticuerpo anti-conejo de cabra) de 384 pocillos de pocillos pequeños individuales de MSD (Meso-Scale Discovery). La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Tras tres lavados con PBS, a cada cavidad de la placa se añadieron 20 µl de sobrenadante de células. Entonces, la placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Un par de anticuerpos monoclonales para IFN-α (números de catálogo 21100 y 21112, Stratech Scientific) se marcaron con sulfo-TAG (MSD) diluido 1:1000 en tampón de ensayo y a cada cavidad de la placa se añadieron 20 µl. La placa se incubó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Tras tres lavados con PBS, a cada cavidad se añadieron 30 µl de x2 de tampón T (MSD) y la placa se leyó en un lector de placas MSD Sector 6000.

Los datos se normalizaron a controles de placa internos de resiquimod 1 µM (n=16) y DMSO (n=16). Los valores de pCE50 se derivaron del ajuste de curva de 4 parámetros con IRLS en ActivityBase a partir de una dilución doble seriada de 11 puntos de compuestos de ensayo.

#### Resultados

Los ejemplos 1 a 135 han mostrado tener un pCE<sub>50</sub> media de > 5,8.

Ensayo para la inducción de interferón-α y TNF-α usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas frescas

#### Preparación de compuestos

Los compuestos se disolvieron y se diluyeron en serie en DMSO dando 100x el intervalo de concentración requerido usando un Biomek 2000. 1 µl de compuesto de ensayo se transfirió a placas de cultivo de tejido de 96 pocillos usando un Biomek FX. Cada compuesto se ensayó por duplicado para cada donante. Cada placa contuvo una serie de dilución del agonista de RST7/8 resiquimod como patrón y la columna 11 contuvo 1 µl de resiquimod 200 µM (dando una concentración final de 2 µM, usada para definir la respuesta máxima aproximada para resiquimod).

#### Preparación de CMSP

Se recogieron muestras de sangre de dos donantes humanos en heparina sódica (10 U/ml). Se recubrieron 15 ml de Histopaque en tubos Leucosep con volúmenes de 25 ml de sangre completa que se centrifugaron a 800 g durante 20 min y cuidadosamente se retiró la banda en la superficie de separación plasma/Histopaque. Las células recogidas se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 min y el sedimento se re-suspendió en 10 ml de medio (RPMI 1640 (baja endotoxina) complementado con 10 % v/v de suero bovino fetal (SBF, bajo en endotoxina), 100 U/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomina, L-glutamina 10 mM y 1x aminoácidos no esenciales). Se preparó una dilución 1:20 de las células usando azul de tripano y las células se contaron usando un hemocitómetro. Las CMSP se diluyeron dando una concentración final de  $2 \times 10^6$ /ml y 100 µl de esta suspensión de células se añadió a pocillos que contenían 1 µl de compuesto de ensayo diluido.

#### Incubación y ensayo para interferón-α y TNF-α

Las preparaciones de células se incubaron durante 24 h (37 °C, 95 % de aire, 5 % de CO<sub>2</sub>) después de que una muestra del sobrenadante se retirara usando el Biomek FX y se ensayaron para IFN-α y TNF-α usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia de MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN-α se llevó a cabo similarmente al descrito anteriormente. El ensayo de TNF-α se llevó a cabo como por las instrucciones del kit (n.º de catálogo K111BHB).

La citocina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2 µM (columna 11). Este porcentaje se representó frente a la concentración de compuestos y el pCE50 para la respuesta determinada por el ajuste de curva por mínimos cuadrados no lineales. Para las respuestas de IFN-α generalmente se seleccionó un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF en las que se obtuvo una clara respuesta máxima (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta), entonces generalmente se usó un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no estaba bien definida, entonces el ajuste de curva se obligó generalmente a una respuesta máxima del 100 % (es decir, a la respuesta a resiquimod 2 µM) o a la respuesta de la mayor

5 concentración probada si ésta era mayor que la respuesta de resiquimod. Algunas curvas tuvieron forma de campana para una o ambas citocinas y generalmente se excluyeron del ajuste los datos de citocinas en la pendiente descendente de la respuesta con forma de campana (es decir, concentraciones por encima de las que dan la respuesta máxima), normalmente con la excepción de la concentración inmediatamente superior a la respuesta de pico. Por tanto, el ajuste de curva se concentró en la pendiente ascendente de la curva de respuesta a dosis.

#### Resultados

10 Los ejemplos 1, 7, 8, 23, 24, 29, 81, y 135 mostraron pCE<sub>50</sub> medios para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  de >7 y <6 respectivamente. Los ejemplos 9, 10, 30, 69, 92, 95, y 102 mostraron pCE<sub>50</sub> medios para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  de >8 y <6 respectivamente. Los ejemplos 32, 38, 94, y 108 mostraron pCE<sub>50</sub> medios para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  de >9 y <6 respectivamente. Los ejemplos 18, 41, 42, 66, 91, 104, 106, 119, y 122 mostraron pCE<sub>50</sub> medios para la inducción de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  de >9,5 y <7,5 respectivamente.

#### Ensayo de citocinas impulsadas por alérgenos usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas frescas de voluntarios atópicos

15 Se desarrolló un ensayo basado en el co-cultivo de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) derivadas de donantes humanos atópicos con alérgeno y compuestos de ensayo. Después de 5-6 días de cultivo, los sobrenadantes de células se ensayaron para una variedad de citocinas.

#### Preparación de compuestos

20 Los compuestos se disolvieron en DMSO, luego se diluyeron en serie en medio de crecimiento (medio RPMI 1640 complementado con 100 U/ml de penicilina G, 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin, L-glutamina 10 mM) dando 4x el intervalo de concentración requerido en presencia de DMSO al 0,04 %. Cada compuesto se ensayó por triplicado a todas las concentraciones.

#### Preparación de CMSP

25 Se centrifugó sangre humana desfibrinada de voluntarios que se sabía que eran alérgicos al pasto Timothy a 2500 rpm durante 15 minutos. La capa superior de suero se recogió y se inactivó por calor a 56 °C durante 30 minutos (suero autólogo IC). La capa inferior de células se re-suspendió en 50 ml de PBS (+Ca + Mg), se cubrieron 25 ml de sangre diluida sobre 20 ml de Lymphoprep en tubos de 50 ml, luego se centrifugaron a 2500 rpm durante 20 minutos a TA. Se retiró cuidadosamente la banda en la superficie de separación suero/Lymphoprep. Las células recogidas se lavaron con PBS y se re-suspendieron a 4 x 10<sup>6</sup>/ml en medio de crecimiento con suero autólogo IC. Las CMSP se sembraron a 0,4 x 10<sup>6</sup> células/cavidad en placas planas de 96 pocillos en presencia de 10  $\mu$ g/ml de antígeno de pasto Timothy (Alk Abello) y los compuestos de ensayo a concentraciones apropiadas en un volumen total de 200  $\mu$ l.

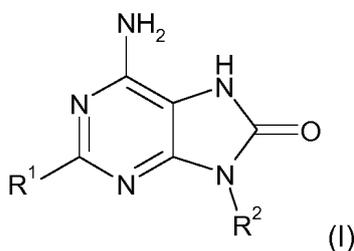
#### Incubación y ensayos de citocinas

35 Las placas se incubaron a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante hasta 6 días. El medio de células de cada cavidad se recogió y se almacenó a -20 °C antes del análisis. Las citocinas y las quimiocinas en sobrenadantes se detectaron usando placas de 10 pocillos de Meso Scale Discovery para citocinas TH1/Th2 humanas.

En el ensayo anterior, los datos de estudios por separado con CMSP de al menos dos donadores alérgicos, los ejemplos 8, 9, 10 y 92 mostraron reducir la producción de las citocinas Th2, IL-5 e IL-13, en una forma de respuesta de dosis con una reducción de  $\geq 50$  % observada a  $\leq 0,008$   $\mu$ M para IL-5 y de  $\leq 0,04$   $\mu$ M para IL-13 comparado con el control de alérgeno.

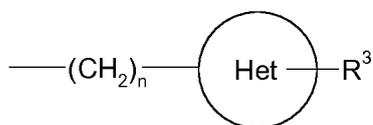
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 R<sup>1</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>2</sup> es un grupo que tiene la estructura:

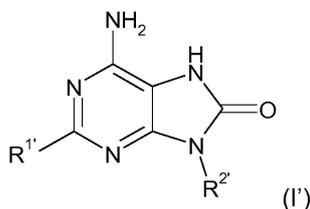


n es un número entero que tiene un valor de 1 a 6:

- 10 Het es un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, en el que Het está unido al resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en cualquier átomo de carbono del heterociclo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas, y cáncer.

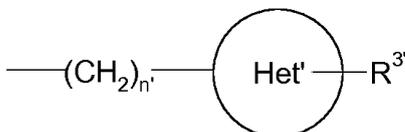
2. Un compuesto de fórmula (I'):



15

en la que:

- R<sup>1</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>2</sup> es un grupo que tiene la estructura:



- 20 n' es un número entero que tiene un valor de 1 a 6:  
Het' es un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, en el que Het' está unido al resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en cualquier átomo de carbono del heterociclo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub>;

y una sal del mismo;

- 25 con la condición de que un compuesto de fórmula (I') no sea 2-butoxi-7,8-dihidro-9-[2-(piperidin-2-il)etil]-8-oxoadenina.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es n-butiloxi.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es (1 S)-1-metilbutoxi.

- 30 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, o una sal del mismo, en el que n' es 2, 3, o 4.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una sal del mismo, en el que R<sup>3</sup> es etilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una sal del mismo, en el que R<sup>3</sup> es 1-metiletilo.
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una sal del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una sal del mismo, en el que R<sup>3</sup> es n-propilo.
10. Un compuesto seleccionado de la lista que consiste en:
- 10 6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-etil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-9-[2-(1-etil-4-piperidinil)etil]-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona,  
15 y;  
6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-propil-4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; y sales del mismo.
11. Un compuesto seleccionado de la lista que consiste en:
- 20 6-amino-2-(butiloxi)-9-(4-piperidinilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-(butiloxi)-9-[2-(4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[2-(4-piperidinil)etil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(4-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-(butiloxi)-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(4-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;  
25 6-amino-2-(butiloxi)-9-[5-(4-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; y  
clorhidrato de 6-amino-2-(butiloxi)-9-[6-(4-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;
- y sales del mismo.
12. Un compuesto que es 6-amino-2-[[1-(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-(4-piperidinilmetil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona o una sal del mismo.
- 30 13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.
- 35 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 40 16. Una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición de antígeno y un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad en un paciente sujeto humano que padece de o es susceptible a enfermedad.
17. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias.