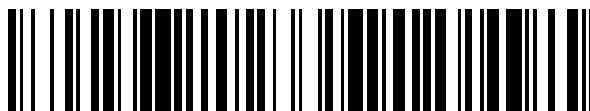


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 671**

51 Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 15170143 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 3000813**

54 Título: **Derivados de purina para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e infecciosas**

30 Prioridad:

11.08.2008 US 87777 P

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

03.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;
COE, DIANE MARY;
LEWELL, XIAO QING;
MITCHELL, CHARLOTTE JANE;
SMITH, STEPHEN ALLAN y
TRIVEDI, NAIMISHA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 661 671 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e infecciosas

Antecedentes de la invención

5 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.

10 Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunitaria para eliminar patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas: inmunidad innata e inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmunitario innato, que está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación 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.

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

20 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 inmunitarias 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 eliminación de patógenos invasores. Las respuestas inmunitarias innatas tempranas provocadas por los RST limitan la extensión de la infección, mientras que las citocinas y las quimiocinas pro-inflamatorias que inducen conducen 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 inmunitarias 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.

30 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 las células productoras de interferón de tipo I que segregan altos niveles de interferón-alfa (IFN α) e interferón-beta (IFN β) en respuesta a infecciones virales (*Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol. 2005: 23, 275-306*).

40 Las enfermedades alérgicas están asociadas a una respuesta inmunitaria 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 inmunitaria 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 inmunitaria observada en individuos alérgicos y conducir a una modificación de la enfermedad.

50 Fundamentales para la generación de una respuesta inmunitaria 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.

55 El interferón se describió en primer lugar como una sustancia que podría proteger a las 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 α) y una isoforma de interferón beta (IFN β). El IFN α recombinante fue el primer terapéutico autorizado y ha llegado a ser una terapia importante en infecciones virales y en cáncer. Además de actividad antiviral directa sobre células, se sabe que los interferones son potentes

moduladores de la respuesta inmunitaria, actuando sobre células del sistema inmunitario.

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 eliminación 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 al cumplimiento (*Dudley T, y col., Gut. 2006: 55(9), 1362-3*).

La administración de un compuesto de moléculas pequeñas que podría estimular la respuesta inmunitaria 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 virales. 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 por vía tópica (*Adams S. y col., J. Immunol. 2008, 181:776-84; Johnston D. y col., Vaccine, 2006, 24:1958-65*) como sistémica (*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.

Otros mecanismos 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 muestra 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 2008/114008 (AstraZeneca AB/Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd.) desvela compuestos de 8-oxoadenina sustituidos en 9 como moduladores de RST7.

El documento WO2007/142755 describe compuestos análogos de purina que son agonistas de RST y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

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 α (independientemente del mecanismo) que se basa en la estimulación de células de donantes humanos primarios con compuestos, y se desvela en el presente documento.

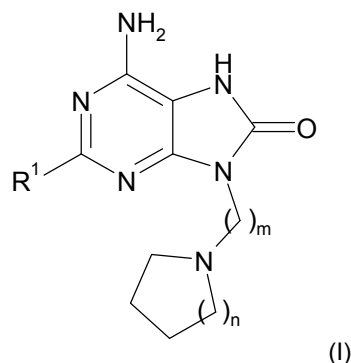
Breve Descripción de la Invención

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 α con respecto a TNF α . Por ejemplo, ciertos compuestos de la invención indican una selectividad superior a 1000 veces para la inducción de IFN α respecto a la inducción de TNF α . 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.

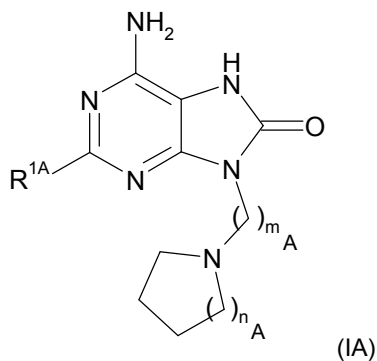
Sumario de la Invención

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



en la que:

- 5 R¹ es (1S)-1-metilbutiloxi;
 m es un número entero que tiene un valor de 3 a 6;
 n es un número entero que tiene un valor de 0 a 4;
 y sales del mismo.
- En otra modalidad, m es 3.
- 10 En otra modalidad, m es 4.
- En otra modalidad, m es 5.
- En otra modalidad, m es un número entero que tiene un valor de 4 a 6.
- En otra modalidad, m es 6.
- En otra modalidad, n es 0.
- 15 En otra modalidad, n es 1.
- En otra modalidad, n es 2.
- En otra modalidad, n es 3.
- En otra modalidad, n es 4.
- En otra modalidad, n es un número entero que tiene un valor de 2 a 4.
- 20 En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmula (IA):



en la que

- 25 R^{1A} es alquil C₁₋₆-amino o alcoxi C₁₋₆;
 m_A es un número entero que tiene un valor de 3 a 6;
 n_A es un número entero que tiene un valor de 0 a 4;
 y sales de los mismos.

En otra modalidad, R^{1A} es n-butiloxi.

En otra modalidad, R^{1A} es n-butilamino.

En otra modalidad, R^{1A} es (1S)-1-metilbutiloxi.

En otra modalidad, R^{1A} es (1S)-1-metilpropiloxi.

En otra modalidad, R^{1A} es (1S)-1-metilpentiloxi.

5 En otra modalidad, R^{1A} es 1-metiletiloxi.

En otra modalidad, R^{1A} es (1R)-1-metilbutilamino.

En otra modalidad, R^{1A} es (1S)-1-metilbutilamino.

En otra modalidad, m_A es 4.

En otra modalidad, m_A es 5.

10 En otra modalidad, m_A es 6.

En otra modalidad, n_A es 0.

En otra modalidad, n_A es 1.

En otra modalidad, n_A es 2.

En otra modalidad, n_A es 3.

15 En otra modalidad, n_A es 4.

En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) y sales de los mismos como se definen anteriormente en el presente documento, en la que m es un número entero que tiene un valor de 4 a 6.

20 En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) y sales de los mismos como se definen anteriormente en el presente documento, con la condición de que se excluya 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-pirrolidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos, con la condición de que se excluyan 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y sales de la misma.

25 En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) y sales de los mismos como se definen anteriormente en el presente documento, en la que m es un número entero que tiene un valor de 4 a 6 y se excluyen 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y sales de la misma.

En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) y sales de los mismos como se definen anteriormente en el presente documento, con la condición de que se excluyan 6-amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-pirrolidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y sales de las mismas.

30 Ejemplos de compuestos de fórmula (I) se proporcionan en la siguiente lista, y forman un aspecto adicional de la invención:

35 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 y sales de las mismas.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona o una sal de la misma.

40 En otra modalidad de la divulgación, se proporciona 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra modalidad de la divulgación, se proporciona 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre.

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

45 Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-

piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en terapia.

Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, como una base libre, para su uso en terapia.

- 5 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 lo 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.

- 10 Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

- 15 Por lo 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 lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica.

- 20 Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica.

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

- 25 Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de asma.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, también se proporciona 6-amino-2-[[[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como base libre para su uso en el tratamiento de asma.

- 30 Por lo tanto, de acuerdo con la divulgación, también se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la divulgación, 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.

- 35 De acuerdo con la divulgación, 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.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración, a un sujeto humano que padece o es susceptible a la enfermedad, de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígeno y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración, a un sujeto humano que padece o es susceptible a la enfermedad, de 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.

- 45 De acuerdo con la divulgación, 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.

De acuerdo con la divulgación, 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.

- 50 De acuerdo con la divulgación, 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.

5 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

10 De acuerdo con la divulgación, 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.

15 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre para la preparación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.

20 De acuerdo con la divulgación, 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.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

25 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona el uso de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

30 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre.

40 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de rinitis alérgica, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de rinitis alérgica, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de rinitis alérgica, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como una base libre.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona un procedimiento de tratamiento de asma, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la divulgación, además, se proporciona un procedimiento de tratamiento de asma, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 De acuerdo con la divulgación, además, se proporciona un procedimiento de tratamiento de asma, procedimiento que comprende administrar a un sujeto humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre.

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

- 10 La divulgación proporciona en otro aspecto, una combinación que comprende 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

- 15 La divulgación proporciona en otro aspecto, una combinación que comprende 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

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.

- 20 De acuerdo con la divulgación, además se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la divulgación, además se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

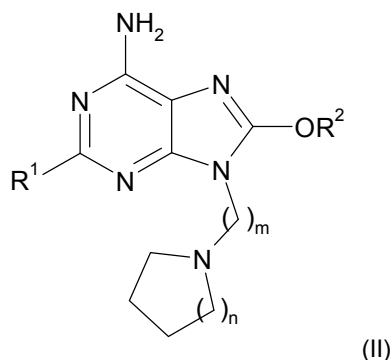
- 25 De acuerdo con la divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 30 De acuerdo con la divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona como una base libre con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita en el presente documento, que constituye un aspecto adicional de la presente invención.

De acuerdo con la divulgación, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



- 40 en la que R¹, m y n son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R² es alquilo C₁₋₆, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

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

La presente divulgación cubre todas las combinaciones de modalidades y aspectos descritos en el presente documento.

Descripción Detallada de la Invención

5 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.

10 Las referencias a 'alquilo' incluyen referencias a isómeros alifáticos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada del alquilo correspondiente que contienen 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. Ejemplos de tales grupos alquilo y grupos que contienen grupos alquilo son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino y alcoxi C₁₋₆.

15 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 bromo, cloro o flúor.

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.

20 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 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales pueden derivarse de ciertos ácidos inorgánicos u orgánicos, o ciertas bases inorgánicas u orgánicas.

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

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).

30 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.

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.

35 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.

40 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 los 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 ámbito de la invención. Como se usa en el presente documento, el término solvato engloba solvatos tanto de un compuesto de base libre como de cualquier sal del mismo.

45 Ciertos 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.

50 Ciertos 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 o como mezclas de los mismos.

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.

5 Las formas polimórficas de los 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).

10 Se apreciará a partir de lo anterior 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.

15 Ejemplos de patologías en las 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.

20 Como moduladores de la respuesta inmunitaria, 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, pero no se limitan a, 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.

25 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, pero no se limitan a, exacerbaciones virales de las vías respiratorias y tonsilitis. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriática, 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.

35 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, pero no se limitan a, 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 sincicial, 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.

40 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, pero no se limitan a, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.

45 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.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración de cualquier manera conveniente.

50 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 otro aspecto, 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.

55 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, polietilén glicol o sílice; agentes disgregantes, 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 muy conocidos en la técnica.

5 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 su 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; 10 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleaginosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales de regulador de pH, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol), según convenga.

15 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 20 pH de la composición, por ejemplo, un sistema de regulador de pH. 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.

25 Las composiciones intranasales pueden permitir que el (los) compuesto(s) de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del (de los) mismo(s) se administren a todas las áreas de las fosas nasales (el tejido objetivo) y además pueden permitir que el (los) compuesto(s) de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del (de los) mismo(s) 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 30 administraría a un orificio nasal, mientras que el otro se comprimiría manualmente. Después, 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.

35 El (Los) agente(s) de suspensión(s), si están incluidos, estarán normalmente presentes en una cantidad del 0,1 a 5 % (peso/peso), tal como del 1,5 % al 2,4 % (peso/peso), basado en el peso total de la composición. 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 polietilén glicoles.

40 Las composiciones para administración al pulmón o a la nariz que pueden contener uno o más excipientes pueden protegerse de la contaminación y del crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservadores. 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 mercúricos (por ejemplo, 45 nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico 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. 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 (Los) conservador(s), si 50 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.

55 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. 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.

60 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. 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.
- 5 El pH de las composiciones de la invención puede regularse mediante la adición de agentes reguladores de pH 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.
- 10 Un agente regulador de pH, 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.
- Ejemplos de agentes enmascaradores del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de las mismas, fructosa, dextrosa, glicerina, jarabe de maíz, aspartame, acesulfame-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.
- 15 Pueden incluirse uno o más co-disolventes para ayudar a la solubilidad del (de los) compuesto(s) del medicamento y/u otros excipientes. Ejemplos de co-disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, propilen glicol, dipropilen glicol, etilenglicol, glicerina, etanol, polietilen glicoles (por ejemplo, PEG300 o PEG400) y metanol. En una modalidad, el co-disolvente es propilen glicol.
- 20 El (Los) co-disolvente(s), 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.
- 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.
- 25 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 adecuadas 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 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.
- 30 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 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. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que puede moverse por dentro con respecto al 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 del alojamiento. En una modalidad, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO2005/044354.
- 40 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
- 45
- 50
- 55

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 describe en las Figuras 1-6 del documento GB0723418.0.

5 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).

10 En una modalidad, una composición adecuada para administración por inhalación puede incorporarse en una pluralidad de depósitos de dosis sellados proporcionados en envase(s) 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.

15 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).

20 Un procedimiento de administración adicional para una composición inhalable en polvo seco es para proporcionar dosis medidas de la composición en cápsulas (una dosis por cápsula), que después se cargan en un dispositivo de inhalación, normalmente a petición del paciente. 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 inhala a través de la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de tales dispositivos pueden mencionarse ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

25 Las composiciones de aerosol presurizadas adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o 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 accionador provisto de una boquilla.

30 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 polietilén glicol. 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.

35 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 conservadores.

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.

40 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 cargadas, 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(s) o fragmento(s) 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, glicolípidos, 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 (de los) compuesto(s) de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del (de los) mismo(s) y el (los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) 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 una 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 virales. Ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitación; inhibidores de la polimerasa tales como los desvelados en el documento WO 2004/037818-A1, así como los desvelados en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los desvelados 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 desvelados 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 antivirales de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo, los desvelados 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 virales, por ejemplo, terapias inmunitarias (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 autoinmunitaria, 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 antimitóticos, 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 divulgación incluye en otro aspecto 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 divulgación.

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 criterio del médico tratante. 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.

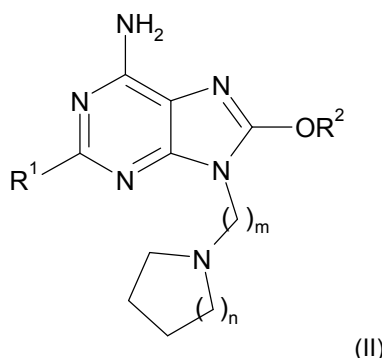
Por tanto, adicionalmente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la divulgación, también se 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.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita en lo sucesivo, que constituye otros aspectos de la presente invención.

De acuerdo con la divulgación, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):

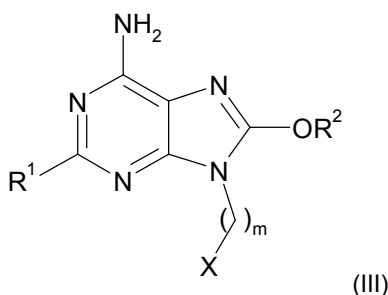


- 10 en la que R¹, m y n son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R² es alquilo C₁₋₆, y después, si se requiere, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

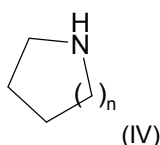
- (i). eliminar cualquier grupo protector necesario;
- (ii). preparar una sal del compuesto así formado.

- 15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de una solución de un ácido adecuado, por ejemplo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-24 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y se carga sobre un cartucho de intercambio iónico, por ejemplo, un cartucho de EFS de aminopropilo. El cartucho se eluye con un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y el disolvente se elimina dando un
20 compuesto de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):



- 25 en la que R¹ y m son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), R² es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II) y X es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo halo tal como bromo o cloro, con un compuesto de fórmula (IV):



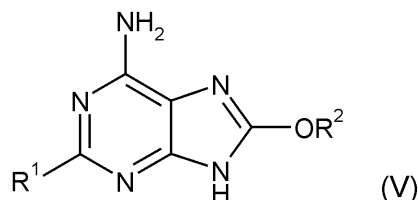
en la que n es como se define para un compuesto de fórmula (I).

- 30 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (IV) y una base adecuada, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y se calientan a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 46-50 horas. Si es

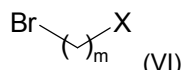
necesario se añaden compuesto de fórmula (IV) y base adicionales y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 46-50 horas. Después, el producto se extrae de la reacción usando medios convencionales, por ejemplo, repartiendo entre un disolvente orgánico adecuado y agua, seguido por aislamiento de la fase orgánica y eliminación del disolvente, y purificación si se requiere.

5

Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula (V) tal como la sal de trifluoroacetato:



10 en la que R¹ es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y R² es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VI):



en la que m es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y X es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (III).

15 Por ejemplo, la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (V) y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, se suspenden en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y se calientan a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, bajo una atmósfera adecuada, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 20-120 minutos. La mezcla se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, y se añade un compuesto de fórmula (VI) y la agitación continúa a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 18-24 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, y agua. Después, el producto bruto se aísla de la fase orgánica y se purifica por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna.

20

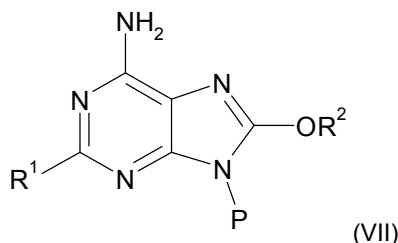
25 Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula (V) tal como la sal de trifluoroacetato, un compuesto de fórmula (VI) en la que X es bromo y un compuesto de fórmula (IV) como un procedimiento 'de una sola etapa'.

Por ejemplo, la sal de trifluoroacetato de un compuesto de fórmula (V) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y se añade una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 45-60 °C, bajo una atmósfera adecuada, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas, y después se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente. Después, se añade un compuesto de fórmula (VI) en la que X es bromo y, después de agitar durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 40-60 minutos, se añaden un compuesto de fórmula (IV) y una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF. Después, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-24 horas. El disolvente se elimina y el residuo se reparte entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, y agua. El producto bruto de fórmula (II) se aísla mediante medios convencionales y se purifica, por ejemplo, por cromatografía.

30

35

Una sal de un compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante desprotección de un compuesto de fórmula (VII):



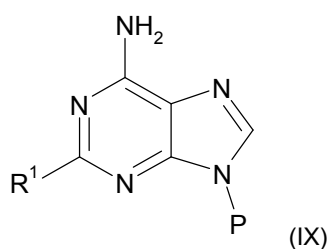
40

en la que R¹ es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), R² es

como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (II) y P es un grupo protector, por ejemplo, un grupo tetrahydro-2H-piran-2-ilo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

5 Por ejemplo, un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético, se añade a una solución de un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 48-72 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida antes de diluirse 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 sea incoloro. El residuo se seca al aire y después a presión reducida dando la sal de un compuesto de fórmula (V). El filtrado puede concentrarse y el concentrado diluirse con un pequeño volumen de un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, y después filtrarse y secarse dando una segunda producción de la sal de un compuesto de fórmula (V).

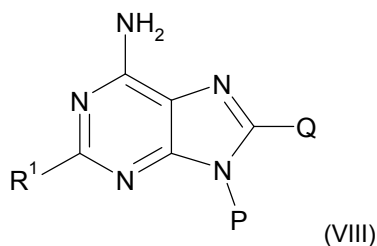
Una sal de un compuesto de fórmula (V), por ejemplo, la sal de trifluoroacetato, también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



15 en la que R¹ es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y P es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII), con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo, N-bromosuccinimida, seguido por reacción con un anión alcóxido, por ejemplo, un anión metóxido, y después aislando en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

20 Por ejemplo, a una solución del compuesto bruto de fórmula (IX) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, cloroformo seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, se añade un agente de halogenación adecuado, por ejemplo, N-bromosuccinimida, en partes durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5 minutos. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 25-35 minutos. Después, la mezcla de reacción se lava con agua y la fase orgánica se seca, por ejemplo, pasando a través de una frita hidrófoba, y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se disuelve en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, metanol seco, y se añade un alcóxido adecuado, por ejemplo, una solución de metóxido de sodio en metanol, 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, a 60-70 °C, con un condensador unido, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfría y se concentra a presión reducida. Después, el residuo se recoge en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, y se vierte en un medio acuoso adecuado, por ejemplo, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa y se lava adicionalmente con agua, se seca, por ejemplo, sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. A una solución de este material en un disolvente seco adecuado, tal como metanol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, se añade un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético. La reacción se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 25-35 horas, y se concentra a presión reducida dando un compuesto de fórmula (V).

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



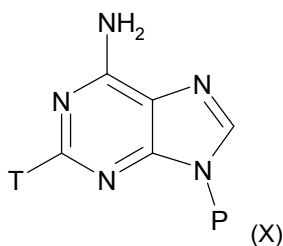
40 en la que R¹ es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), P es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII) y Q es un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de bromo, con un anión alcóxido, por ejemplo, anión metóxido.

5 Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula (VIII) 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 de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se reparte entre un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, y un medio acuoso adecuado, por ejemplo, solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se lava, por ejemplo, con salmuera, y se seca, por ejemplo, pasando a través de una frita hidrófoba. Después, el disolvente se elimina a presión reducida dando un compuesto de fórmula (VII).

Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida.

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IX) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloroformo, y se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 0-0,5 °C. A esta solución se añade un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida, mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 3 °C. La solución se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 2-3 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 30-45 minutos, después se deja templar a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 15 temperatura ambiente, y se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-7 horas. Después, la mezcla de reacción se lava con agua y la fase orgánica se seca y se separa de la fase acuosa usando, por ejemplo, una frita hidrófoba. Después, el disolvente orgánico se elimina y el producto bruto se purifica, por ejemplo, por cromatografía, dando un compuesto de fórmula (VIII).

20 Un compuesto de fórmula (IX) en la que R¹ es alcoxi C₁₋₆ puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X):



en la que P es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII) 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):

25 R¹-M (XIII)

en la que R¹ es alcoxi C₁₋₆ y M es un ligando de metal alcalino adecuado tal como sodio, preparado en un disolvente de fórmula (IIIS):

R¹-H (XIIS)

30 en la que el grupo R¹ en el compuesto de fórmula (XIII) es el mismo que el grupo R¹ en el disolvente de fórmula (XIIS).

35 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, después se añade un compuesto de fórmula (VII). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 100 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. El disolvente se elimina 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. Después, las fases orgánicas se aíslan, se combinan, se secan usando un agente secante adecuado, por ejemplo, sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se elimina mediante filtración y el disolvente se elimina del producto a presión reducida dando un compuesto de fórmula (IX) en la que R¹ es alcoxi C₁₋₆.

40 Un compuesto de fórmula (IX) en la que R¹ es alquil C₁₋₆-amino puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XIV):

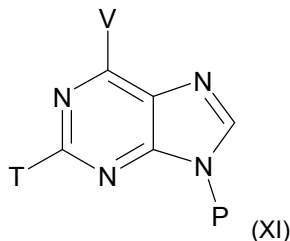
R¹-H (XIV)

en la que R¹ es alquil C₁₋₆-amino.

45 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se añade a una solución de un compuesto de fórmula (X) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, etilenglicol seco, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 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. Después, la reacción se enfría a 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 (IX) en la que R¹ es alquil C₁₋₆-amino.

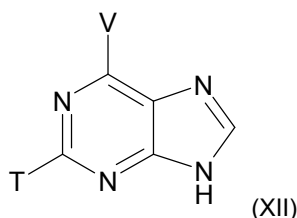
Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



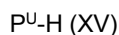
5 en la que P es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (VII) y T es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (X) y V es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro,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

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI) se calienta con una solución alcohólica de amoniaco, por ejemplo, una solución 2 M de amoniaco en alcohol *iso*-propílico, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-6 horas. Después, la mezcla de reacción se deja reposar a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 12-18 horas. Se añade una cantidad adicional de la solución alcohólica de amoniaco, por ejemplo, una solución 2 M
15 de amoniaco 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 elimina mediante filtración, se lava con un medio de lavado adecuado, por ejemplo, una mezcla de alcohol *iso*-propílico y agua, y después se seca, por ejemplo, mediante secado al aire bajo succión dando una primera producción de un compuesto de fórmula (X). El filtrado se deja reposar durante un periodo de tiempo
20 adicional, por ejemplo 12-18 horas, y la segunda producción resultante de un compuesto de fórmula (X) se aísla mediante filtración y se seca.

Un compuesto de fórmula (X) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



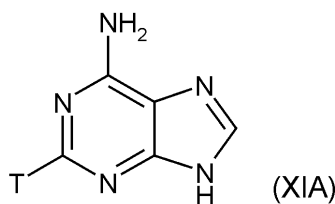
25 en la que T es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (X) y V es como se define anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (XI), con un compuesto de fórmula (XV):



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

Por ejemplo, se añade ácido *p*-toluensulfónico monohidratado a una solución de un compuesto de fórmula (XII) en un disolvente seco adecuado, por ejemplo, acetato de etilo seco. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, y se añade un compuesto de fórmula (XV). La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2
35 horas, y el disolvente se elimina a presión reducida. Una suspensión del sólido resultante en una solución alcohólica de amoniaco, por ejemplo, una solución 2 M de amoniaco en alcohol *iso*-propílico, se calienta bajo una atmósfera inerte adecuada, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 60-70 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas, con un condensador unido. La mezcla de reacción
40 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 dando un compuesto de fórmula (X).

Un compuesto de fórmula (X) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIA):



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 (XIA) con un compuesto de fórmula (XVE):

5 P^U-E (XVE)

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

10 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 (XIA), por ejemplo 2-fluoro-1H-purin-6-amina, 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 2-3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 0-5 °C. Después, una solución de un compuesto de fórmula (XVE), por ejemplo, acetato de tetrahidropiraniilo, en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo, acetonitrilo anhidro, se añade lentamente
15 seguido por la adición gota a gota de un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluorometansulfonato de trimetilsililo. La temperatura de reacción se ajusta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 8-15 °C, y la agitación se mantiene durante un periodo de tiempo adicional, por ejemplo 1-2 horas. Después, la mezcla se inactiva mediante la adición de carbonato sódico 1 M. La fase orgánica se enfría hasta 0 °C con agitación. Después, el sólido precipitado se recoge, por ejemplo, mediante filtración, y se seca.

20 Un compuesto de fórmula (XI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XV).

Por ejemplo, a un compuesto de fórmula (XII) se le añade un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, seguido por ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, y después se añade 3,4-dihidro-2H-pirano. Después, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 50-60 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4-5 horas. Después, el disolvente se elimina de la mezcla de reacción a presión reducida dando un compuesto de fórmula (XI).
25

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.

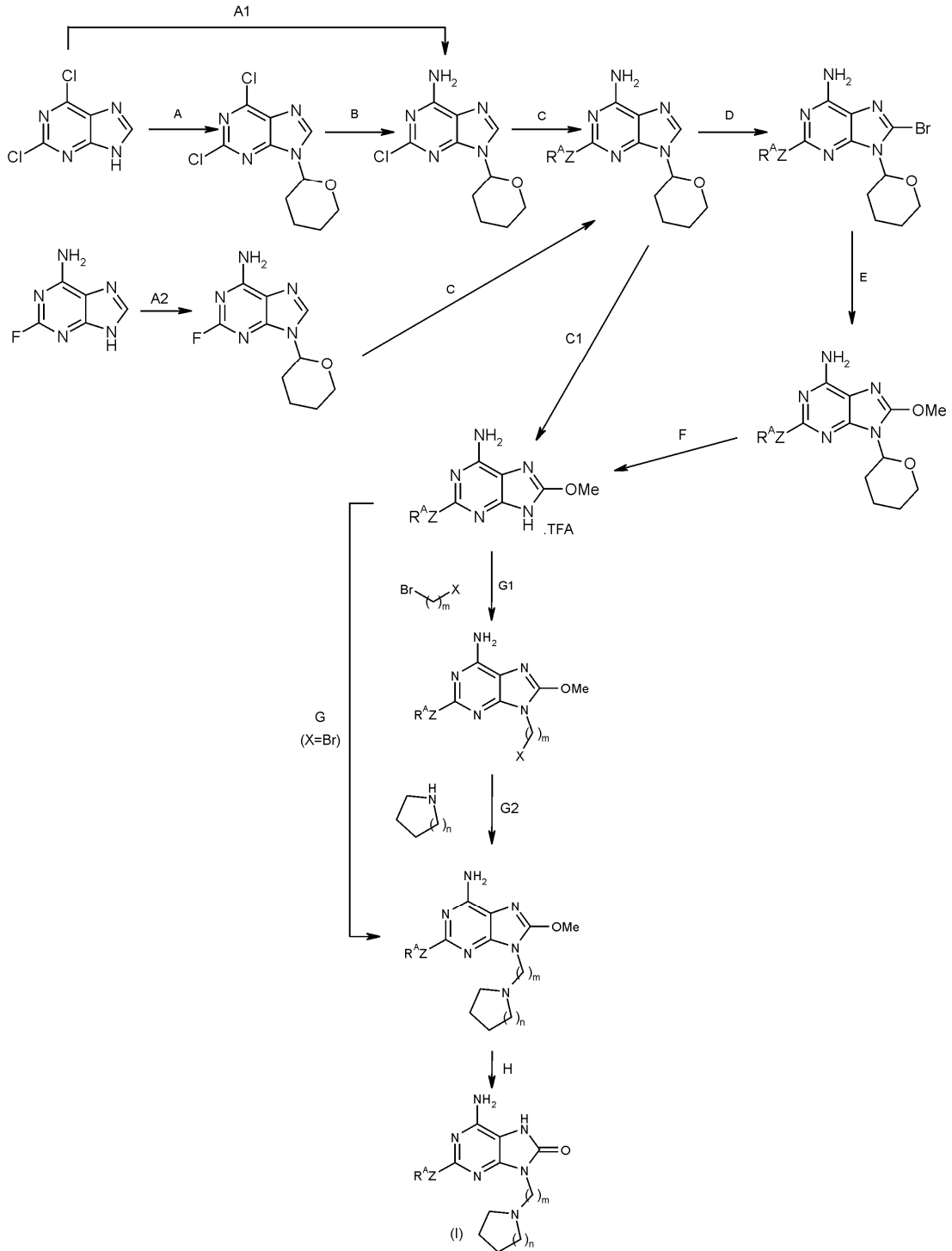
30	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de Dimetilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	Et ₂ O	Éter dietílico
35	HCl	Ácido clorhídrico
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	ISCO Companion	Equipo de cromatografía ultrarrápida automatizada con análisis de fracciones mediante absorción UV disponible en Presearch Limited, Basingstoke, Hants. RG24 8PZ, RU
40	MDAP HPLC	HPLC de fase inversa en una columna C ₁₈ usando un gradiente de dos disolventes y análisis de las fracciones mediante espectroscopia de masas por electropulverización.
	EFS	Extracción en fase sólida
	MeOH	Metanol
45	min	minutos
	Arrastre	Eliminación de disolvente a presión reducida
	TFA	Ácido trifluoroacético
	iPr	<i>iso</i> -Propilo
	t-Bu	terc-Butilo
50	Ms	Mesilo
	Ac	Acetilo
	n-Bu	n-Butilo

Ph
ta

Fenilo
temperatura ambiente

Los procedimientos de síntesis descritos anteriormente en el presente documento se resumen en el Esquema 1.

Esquema 1



5

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

A Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo, 50 °C durante 3-6 horas.

A1 Dihidropirano/ácido paratoluensulfónico, por ejemplo, 50 °C durante 1 hora, después amoniaco/iPrOH, por

ejemplo, 60 °C durante 4 horas, después añadir agua y enfriar a temperatura ambiente durante 12-18 horas.

- A2 BSA en MeCN, reflujo, enfriar hasta 0 °C, después acetato de THP en MeCN, calentar hasta 10 °C, después NaHCO₃ (ac.)
- 5 B Amoniaco/iPrOH, por ejemplo, 50 °C durante 5 horas, después temperatura ambiente durante 12-18 horas, después 50 °C durante 9 horas.
- C Para X = NH, R^A = alquilo C₁₋₆: R^ANH₂/etilenglicol, por ejemplo, 120 °C durante 12-18 horas. Para Z = O, R^A = alquilo C₁₋₆: R^AONa/BuOH/dimetoxietano, por ejemplo, 93-110 °C durante 12-18 horas.
- 10 C1 NBS en CHCl₃, por ejemplo, 0-5 °C durante 30 minutos, después temperatura ambiente durante 0,5-1 hora, después, por ejemplo, NaOMe/metanol bajo N₂/60-70 °C/12-18 horas, después TFA/MeOH, por ejemplo, temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- D NBS en CHCl₃, por ejemplo, 0-5 °C durante 30 minutos, después temperatura ambiente durante 36-48 horas.
- E NaOMe/MeOH, por ejemplo, reflujo 4-6 horas.
- 15 F TFA/MeOH, por ejemplo, temperatura ambiente durante 18-65 horas.
- G K₂CO₃/DMF, después 50 °C durante 1-1,5 horas, después añadir (VI), agitar 40 min, después añadir (IV)/Et₃N, después temperatura ambiente durante 18 horas.
- G1 K₂CO₃/DMF, después 50 °C bajo N₂ durante 30 minutos, después temperatura ambiente, añadir (VI), agitar durante 20 horas.
- 20 G2 Solución en DMF con N,N-diisopropiletilamina, después 50 °C durante 48 horas, después añadir más (IV), después adicionalmente 50 °C durante 48 horas.
- H HCl/metanol, después temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmulas (IV), (VI), (XIA), (XII), (XIII), (XIV) y (XV) se conocen en la bibliografía o se encuentran disponibles en el comercio, por ejemplo, en *Sigma-Aldrich, RU*, o pueden prepararse por analogía a procedimientos conocidos, por ejemplo los desvelados 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)*.

Ejemplos de otros grupos protectores que pueden emplearse en las rutas de síntesis descritas en el presente documento y los medios para su eliminación pueden encontrarse en *T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006*.

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 EM-CL.

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).

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

Los aspectos de la invención se ilustran mediante referencia a, pero no están limitados de ninguna forma por, los siguientes ejemplos.

50

Detalles experimentales generales

Los compuestos se nombraron usando el software de nombres químicos ACD/Name PRO 6.02 de Advanced Chemistry Developments Inc. Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá.

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

Sistema A

Columna: 50 mm x 2,1 mm de d.i., 1,7 m Acquity UPLC BEH C₁₈

Caudal: 1 ml/min.

Temp.: 40°C

10 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:

15 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
	0,1	97	3
	1,4	0	100
20	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema B

Columna: 30 mm x 4,6 mm de d.i., 3,5 µm, columna Sunfire C₁₈

Caudal: 3 ml/min.

25 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:

30 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
35	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

Sistema C

40 Columna: 50 mm x 2,1 mm de d.i., 1,7 µm Acquity UPLC BEH C₁₈

Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40 °C

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

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

Disolventes:

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

B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min)	A %	B %
50	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 µm, columna XBridge C₁₈

Caudal: 3 ml/min.

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.

5

Disolventes:

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

10

15

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 en 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.

20

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

25

Los espectros de ^1H RMN se registraron en CDCl_3 o en $\text{DMSO}-d_6$ en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o 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 CDCl_3 o 2,50 ppm para $\text{DMSO}-d_6$.

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.

30 Procedimiento A

El Procedimiento A se realizó en una columna XBridge C_{18} (normalmente 150 mm x 19 mm de d.i., 5 μm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

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

B = acetonitrilo.

35 Procedimiento B

El Procedimiento B se realizó en una columna Sunfire C_{18} (normalmente 150 mm x 30 mm de d.i., 5 μm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = 0,1 % v/v de solución de ácido fórmico en agua

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

40 Procedimiento C

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

A = 0,1 % v/v de solución de ácido trifluoroacético en agua

B = 0,1 % v/v de solución de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

45 Procedimiento D

El Procedimiento D se realizó en una columna Atlantis C_{18} (normalmente 100 mm x 30 mm de d.i., 5 μm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = 0,1 % v/v de solución de ácido fórmico en agua

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

50

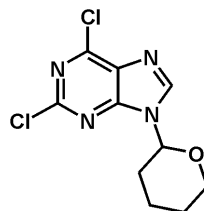
Procedimiento E

El Procedimiento E se realizó en una columna Supelcosil ABZ+Plus (normalmente 100 mm x 21,2 mm de d.i., 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = 0,1 % v/v de solución de ácido fórmico en agua
B = acetonitrilo: agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 %

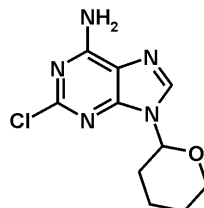
Ejemplos

Intermedio 1: 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purina



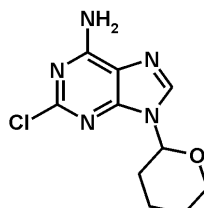
- 10 A la 2,6-dicloropurina (25,00 g) (disponible, por ejemplo, en *Aldrich, RU*) se le añadió acetato de etilo (260 ml), seguido por ácido *p*-toluensulfónico (0,253 g). La mezcla se calentó a 50 °C y después se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (16,8 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo (36,9 g).
¹H RMN (CDCl₃): 8,35 (1H, s), 5,77 (1H, dd), 4,20 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

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



- 20 Se calentó 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-pirano-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 después se secó al aire bajo succión dando una primera producción. El filtrado se volvió a filtrar después de reposar durante la noche para aislar el precipitado y ambos sólidos se secaron al vacío. La primera producción era pura, mostrando el material de la segunda producción una impureza muy minoritaria (señal ancha aislada de 3,5 ppm no observada en la primera producción), pero por lo demás idéntica. Primera producción sólida (28,4 g), segunda producción sólida (3,42 g).
25 ¹H RMN (CDCl₃): 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, traslape m).

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



- 30 A una solución de 2,6-dicloropurina (25 g) (disponible, por ejemplo, en *Aldrich, RU*) en acetato de etilo seco (200 ml) se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (235 mg). La reacción se calentó a 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 eliminó a presión reducida. Esto proporcionó un sólido amarillo. Una suspensión de este sólido (~36 g) en amoníaco 2,0 M

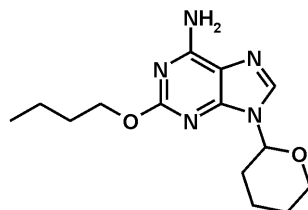
en isopropanol (460 ml) se calentó bajo nitrógeno a 60 °C durante 4 horas con un condensador unido. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se dejó enfriar durante la noche. El precipitado se filtró y se secó en un evaporador rotatorio (60 °C) durante 30 min proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino, 31 g (93 %, 2 etapas).

5 EM calcd para (C₁₀H₁₂ClN₅O)⁺ = 254, 256

EM hallada (electropulverización): (M)⁺ = 254, 256 (3:1)

¹H RMN ((CD₃)₂SO): 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-(Butiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



10

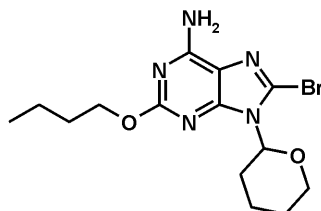
A butan-1-ol (76 ml) se añadió en partes terc-butóxido de sodio (15,2 g) (Nota: la mezcla de reacción se calienta). Lo anterior se agitó hasta que fue homogéneo (aproximadamente 15 min) antes de añadir 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10,00 g) a la solución amarilla pálida resultante. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se separó para eliminar 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). El sulfato de magnesio se separó por filtración y el filtrado se separó 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 separó, se colocó a alto vacío dando el compuesto del título como un vidrio marrón (9,45 g).

15

20

¹H RMN (CDCl₃): 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, traslape m), 1,81–1,58 (5H, traslape m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

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



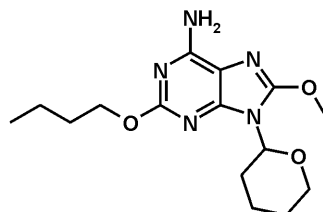
25

Se disolvió 2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (9,45 g) en cloroformo (50 ml) y se enfrió a 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 dejar templar a temperatura ambiente y después se agitó durante 6 horas. Después, 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).

30

¹H RMN (CDCl₃): 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, traslape m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

Intermedio 5: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



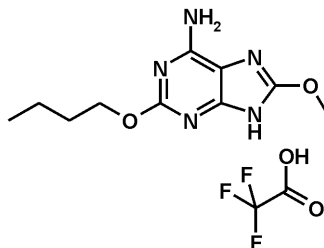
35

Se calentó 8-bromo-2-(butiloxi)-9-(tetrahidro-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. Las 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 clara 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

- 5 amarillo.
EM calcd para $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+$ = 321
EM hallada (electropulverización): $(M+H)^+$ = 322
 1H RMN ($CDCl_3$): 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, trasape m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

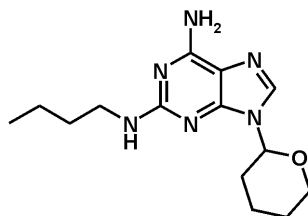
10 Intermedio 6: Sal de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



A una solución de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-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

- 15 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 después al 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 después se filtró y se secó como antes. Esta segunda producción se aisló como un sólido blanco (0,276 g). Ambas cosechas fueron idénticas mediante RMN.
- 20 EM calcd para $(C_{10}H_{15}N_5O_2)^+$ = 237
EM hallada (electropulverización): $(M+H)^+$ = 238
 1H RMN (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).

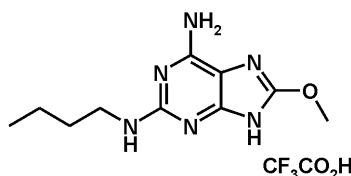
Intermedio 7: N²-Butil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



- 25 A una solución de 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10 g) en etilenglicol seco (50 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió n-butilamina (16 ml) de una vez. La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió a 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 al 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.

- 30 EM calcd para $(C_{14}H_{22}N_6O)^+$ = 290
EM hallada (electropulverización): $(M+H)^+$ = 291
 1H RMN ($(CD_3)_2SO$): δ 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).

35 Intermedio 8: Sal de ácido trifluoroacético de N²-Butil-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



A una solución de N²-butil-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-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

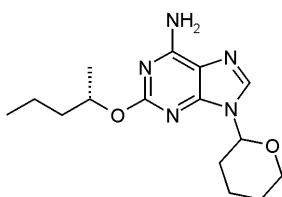
solución oscura se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. Esto proporcionó un sólido beis que se disolvió en metanol seco (100 ml) y a temperatura ambiente bajo 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 al 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 MgSO₄, se filtró y se concentró al 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 al 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 beige (3,3 g, 35 %, 4 etapas).

EM calcd para (C₁₀H₁₆N₆O)⁺ = 236

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

¹H RMN ((CD₃)₂SO): δ 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).

Intermedio 9: 2-[(1S)-1-Metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Procedimiento A

Se añadió en partes t-butoxido de sodio (48,5 g, 505 mmoles) a (S)-2-pentanol (185 ml) (disponible, por ejemplo, en *Julich Chiral Solutions, Alemania*) a temperatura ambiente con agitación hasta que fue homogéneo (nota: la reacción es exotérmica). Se añadió 2-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (32 g, 126 mmoles) 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 sódico (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró 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 (aproximadamente 30 g) se disolvió en DMSO:metanol (1:1) y se purificó por cromatografía en una columna de fase inversa (C₁₈) (330 g) usando un gradiente del 25-65 % de acetonitrilo (+ TFA al 0,1 %)-agua(+ TFA al 0,1 %) durante 8 volúmenes de columna, las fracciones se neutralizaron inmediatamente con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se repartieron entre diclorometano y carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó mediante paso a través de una frita hidrófoba, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título como una espuma de color crema pálido (14,97 g).

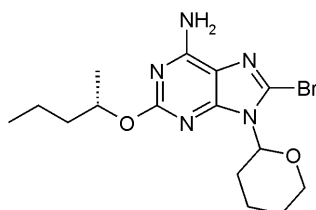
EM-CL (sistema B): t_{RET} = 2,21 min; MH⁺ 306

Procedimiento B

Se añadió t-butoxido de sodio (206 g, 2,144 mol) a (S)-2-pentanol (720 ml, 6,58 mol) (disponible, por ejemplo, en *Julich Chiral Solutions, Alemania*) en un matraz redondo de 2 l. La mezcla se agitó a 50 °C hasta que todo el t-butoxido de sodio se había disuelto. Después se añadió 2-fluoro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (130 g, 548 mmoles) en partes durante 5 min. Después de 3 horas, el análisis de EM-CL indicó el consumo completo del material de partida y la mezcla se vertió en hielo/agua (3 l) y después se extrajo con éter metil t-butílico. Esto dio como resultado la formación de una emulsión y la mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. Después, la fase acuosa se trató con NaCl sólido y después se re-extrajo con éter metil t-butílico. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron dando el compuesto del título como una goma marrón pálido (158,59 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,65 min; MH⁺ 306

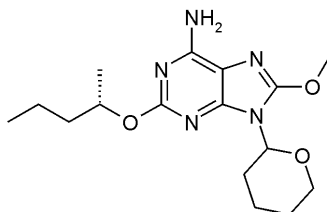
Intermedio 10: 8-Bromo-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



45

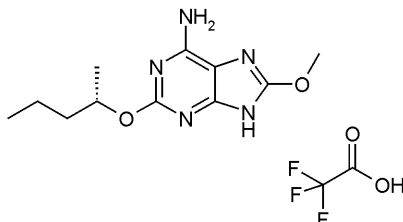
Se añadió N-bromosuccinimida (12,16 g, 68,3 mmoles) en partes durante 5 min a una solución con agitación de 2-
 5 {{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (14,9 g, 48,8 mmoles) en cloroformo (80 ml)
 <5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a <5 °C durante 5 horas, después se lavó
 con solución saturada de carbonato ácido de sodio (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 fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al
 vacío dando el compuesto del título como una espuma naranja (18,5 g).
 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,06$ min; $MH^+ 384/386$

Intermedio 11: 2-{{{(1S)-1-Metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



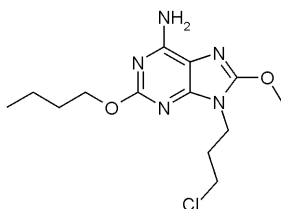
10 Se disolvió 8-bromo-2-{{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (7,1 g, 18,48 mmoles) en
 metanol anhidro (70 ml) y se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (25 %) en metanol (8 ml) bajo
 una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a reflujo a 90 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de
 15 nitrógeno. Se añadió metóxido de sodio adicional en metanol (solución al 25 %, 3 ml) y la reacción se agitó a 60 °C
 durante 16 horas más. Se añadió una parte adicional de metóxido de sodio en metanol (solución al 25 %, 5 ml) y la
 reacción se agitó a 90 °C durante 7 horas más. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el producto
 bruto se repartió entre EtOAc (75 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (75 ml). La fase orgánica se lavó con
 salmuera (75 ml). El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio dando el compuesto del título como una
 20 espuma naranja pálida (6 g).
 EM-CL (Sistema C): $t_{RET} = 1,14$ min; $MH^+ 336, 337$

Intermedio 12: Sal de trifluoroacetato de 2-{{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



25 Se disolvió 2-{{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (6 g, 17,89mmol) en
 metanol (50 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20,67 ml, 268 mmoles) y la mezcla se agitó a 20 °C
 durante 72 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se lavó
 con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se separó y el residuo se lavó con acetato de etilo. Los residuos sólidos
 combinados se secaron en la estufa al vacío durante 2 horas dando el compuesto del título como un sólido
 blanquecino (5,3 g).
 EM-CL (Sistema C): $t_{RET} = 0,76$ min; $MH^+ 252, 253$

30 Intermedio 13: 2-(Butiloxi)-9-(3-cloropropil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



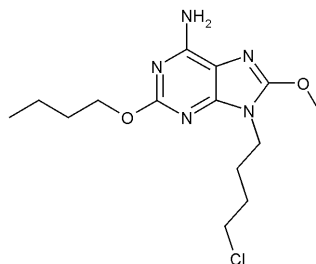
35 Se agitaron trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (4,7 g, 13,38 mmoles) y carbonato de
 potasio (4,62 g, 33,4 mmoles) en DMF seca (50 ml) y se calentó a 50 °C bajo nitrógeno durante 75 min. La mezcla
 se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió hasta 0 °C y se añadió 1-bromo-3-cloropropano
 (2,106 g, 13,38 mmoles). La mezcla se agitó a una temperatura de 0 a 10 °C durante aproximadamente 5 horas,
 después se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 40 horas más cuando la EM-
 CL indicó aproximadamente el 70 % del producto deseado. La mezcla se dejó sedimentar y el sobrenadante se
 pipeteó y el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio usando una bomba de alto vacío a aproximadamente

23 °C. Se añadió cloroformo y agua a los residuos combinados que se agitaron y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase acuosa se re-extrajo con partes adicionales de cloroformo y los extractos de cloroformo combinados se evaporaron a alto vacío a 23 °C dando un sólido amarillo (2,798 g). Este material bruto se combinó con material similar obtenido de dos preparaciones similares (0,56 g y 0,995 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando 2:1 de acetato de etilo/cloroformo como eluyente dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

(3,011 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,79 min; MH^+ 314, 316

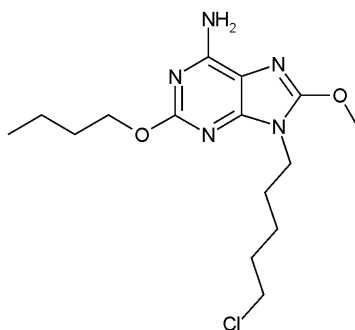
Intermedio 14: 2-(Butiloxi)-9-(4-clorobutil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Se suspendieron trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (2 g, 5,69 mmoles) y carbonato de potasio (1,967 g, 14,23 mmoles) en DMF (20 ml) y se calentaron hasta 50 °C bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,656 ml, 5,69 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (40 ml) y agua (40 ml). Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se lavó con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en sílice usando el Flash Master (cartucho de 70 g) eluyendo con un gradiente del 0-100 % de ciclohexano:acetato de etilo durante 30 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,92 min; MH^+ = 328, 330

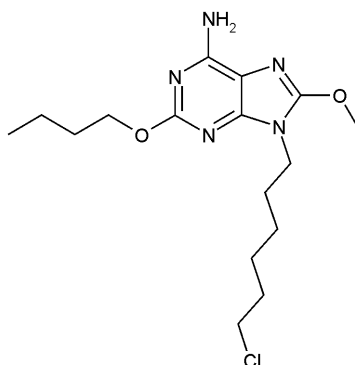
Intermedio 15: 2-(Butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Se suspendieron trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (2 g, 5,69 mmoles) y carbonato de potasio (1,967 g, 14,23 mmoles) en DMF (20 ml) y se calentaron a 50 °C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-5-cloropentano (0,75 ml, 5,69 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y agua (40 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de litio, se separaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo (1,946 g).

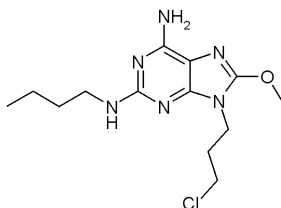
EM-CL (Sistema B): t_{RET} = 2,58 min; MH^+ = 342, 344

Intermedio 16: 2-(Butiloxi)-9-(5-clorohexil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



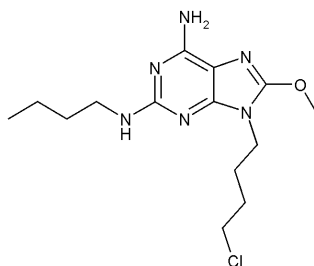
- 5 A una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (3 g, 8,54 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió carbonato de potasio (2,95 g, 21,35 mmoles) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-bromo-6-clorohexano (1,27 ml, 8,54 mmoles) y la reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (aproximadamente 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró dando un aceite naranja (aproximadamente 3,5 g). Este material se disolvió en diclorometano y se purificó en Flashmaster II (cartucho de aminopropilo de 70 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó a un sólido amarillo pálido (1,2 g).
 10 EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 3,59 min; MH^+ = 356, 358

Intermedio 17: N²-Butil-9-(3-cloropropil)-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



- 15 Se suspendieron trifluoroacetato de N²-butil-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (701 mg, 2,001 mmoles) y carbonato de potasio (690 mg, 4,99 mmoles) en DMF (10 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió 1-bromo-3-cloropropano (198 µl, 2,002 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM (25 ml de cada uno). La fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM
 20 combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío dando el compuesto del título impuro como un aceite amarillo pálido con algo de sólido presente (0,76 g) que se usó sin más purificación.
 EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,75 min; MH^+ = 313, 315

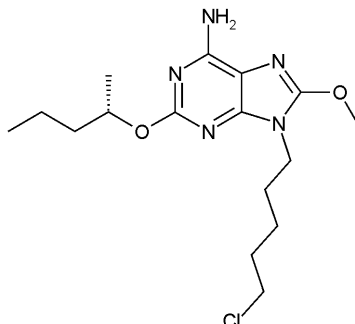
Intermedio 18: N²-Butil-9-(4-clorobutil)-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



- 25 Se suspendieron trifluoroacetato de N²-butil-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (5 g, 14,27 mmoles) y carbonato de potasio (4,93 g, 35,7 mmoles) en DMF (40 ml) y se calentaron hasta 50 °C bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (1,645 ml, 14,27 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se re-extrajo con
 30 DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía usando un aparato FlashMaster (cartucho de sílice de 100 g) y usando una gradiente del 0-25 % de DCM:metanol durante 40 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío dando el

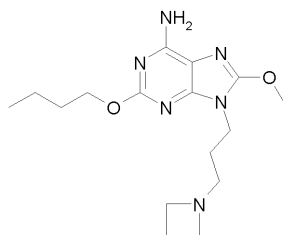
compuesto del título impuro como un aceite amarillo (5,1 g).
EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,88 min; MH^+ = 327, 329

Intermedio 19: 9-(5-Cloropentil)-2-[[[(1S)-1-metilbutil]-oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



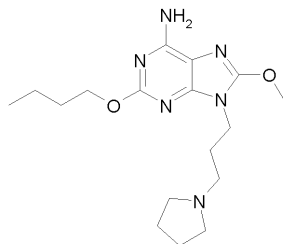
- 5 Se agitaron trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (600 mg, 1,642 mmoles) y carbonato de potasio (567 mg, 4,11 mmoles) a 60 °C en DMF (10 ml) durante 1 hora bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente cuando se añadieron 1-bromo-5-cloropentano (0,216 ml, 1,642 mmoles) y trietilamina (0,343 ml, 2,464 mmoles) y la mezcla se agitó a 20 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados
- 10 se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna usando el Flashmaster II (cartucho de aminopropilo de 70 g) con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una goma amarilla (430 mg).
EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 4,15 min; MH^+ = 356, 358

15 Intermedio 20: 9-[3-(1-Azetidinil)propil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

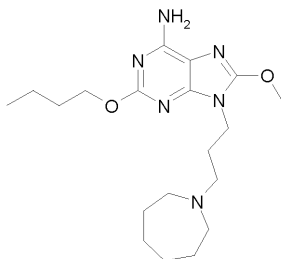


- 20 Se disolvió trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina (100 mg, 0,285 mmoles) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de potasio (98 mg, 0,712 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-dibromopropano (0,029 ml, 0,285 mmoles) y después de agitar durante 40 min adicionales se añadieron azetidina (0,038 ml, 0,569 mmoles) y trietilamina (0,079 ml, 0,569 mmoles) en DMF (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre diclorometano (2 ml) y agua (2 ml). Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se re-extrajo con DCM (2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las
- 25 fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg).
EM-CL (Sistema B): t_{RET} = 1,07 min; MH^+ = 335

Intermedio 21: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-9H-purin-6-amina

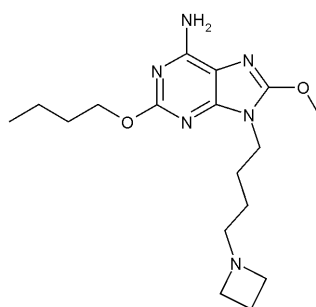


- 30 Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano y pirrolidina.
EM-CL (Sistema C): t_{RET} = 0,60 min; MH^+ = 349

Intermedio 22: 2-(Butiloxi)-9-[3-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-propil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano y hexahidro-1H-azepina.

5 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,24$ min; $MH^+ = 377$

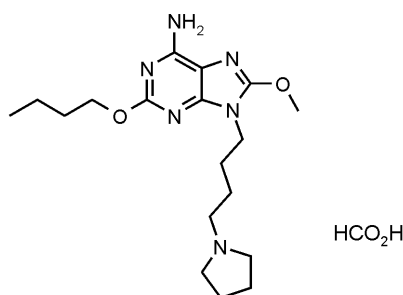
Intermedio 23: 9-[4-(1-Azetidinil)butil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

Se disolvieron 2-(butiloxi)-9-(4-clorobutil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (100 mg, 0,305 mmoles), azetidina (0,021 ml, 0,305 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,107 ml, 0,610 mmoles) en DMF (2 ml) y se calentaron a 50 °C durante 48 horas. La EM-CL indicó que la reacción estaba incompleta y se añadieron azetidina (0,021 ml, 0,305 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,107 ml, 0,610 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 48 horas más. Después, la mezcla se repartió entre DCM (4 ml) y agua (4 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase acuosa se re-extrajo con DCM (4 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título como una goma transparente (7,6 mg).

10

15

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,15$ min; $MH^+ = 349$

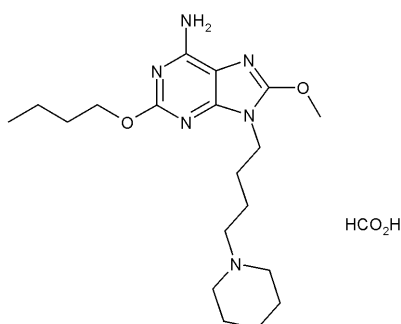
Intermedio 24: Sal de ácido fórmico de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-pirrolidinil)butil]-9H-purin-6-amina

20

Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1,4-dibromobutano y pirrolidina, pero con autopreparación dirigida a la masa usando el Procedimiento D.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,19$ min; $MH^+ = 363$

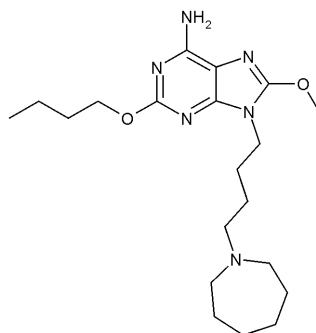
Intermedio 25: Sal de ácido fórmico de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina, 1,4-dibromobutano y piperidina, pero con autopreparaciones dirigidas a la masa secuenciales usando el Procedimiento A seguido por el Procedimiento D.

5 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,22$ min; $MH^+ = 377$

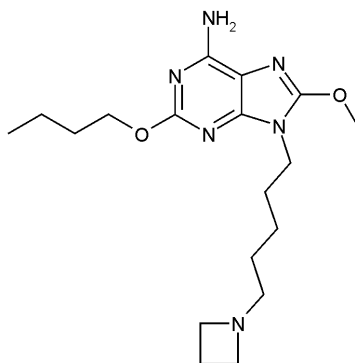
Intermedio 26: 2-(Butiloxi)-9-[4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-butil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina, 1,4-dibromobutano y hexahidro-1*H*-azepina.

10 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,30$ min; $MH^+ = 391$

Intermedio 27: 9-[5-(1-Azetidinil)pentil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina

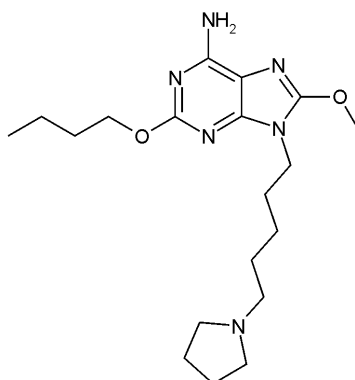


Se disolvieron 2-(butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina (100 mg, 0,293 mmoles), azetidina (0,020 ml, 0,293 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,585 mmoles) en DMF (2 ml) y se calentaron a 50 °C durante 72 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase acuosa se re-extrajo con DCM (5 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A).

Las fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título como una goma transparente (6,88 mg).

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

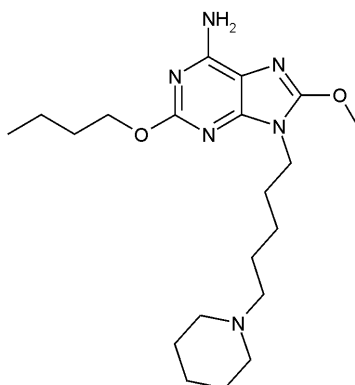
Intermedio 28: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(1-pirrolidinil)-pentil]-9*H*-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 27 a partir de 2-(butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y pirrolidina.

EM-CL (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,27$ min; $\text{MH}^+ = 377$

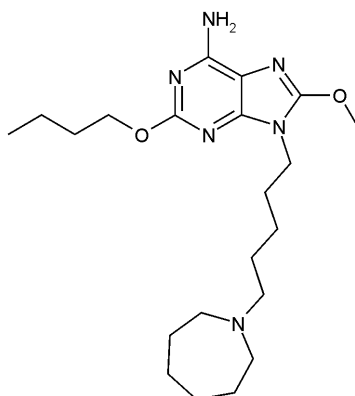
5 Intermedio 29: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)-pentil]-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 27 a partir de 2-(butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y piperidina.

EM-CL (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,33$ min; $\text{MH}^+ = 391$

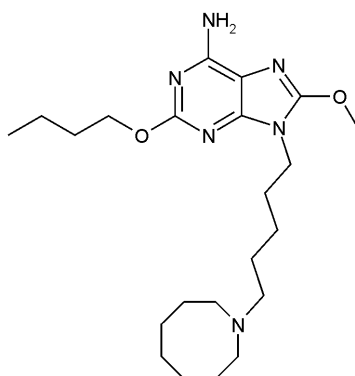
10 Intermedio 30: 2-(Butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 27 a partir de 2-(butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y hexahidro-1H-azepina, pero con purificaciones secuenciales por MDAP usando el Procedimiento A seguido por el Procedimiento E.

15 EM-CL (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,38$ min; $\text{MH}^+ = 405$

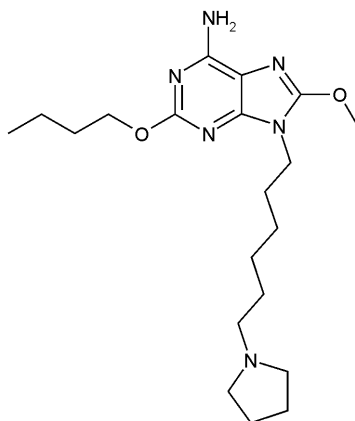
Intermedio 31: 2-(Butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1(2H)-azocinil)-pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 38 a partir de 2-(butiloxi)-9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y octahidroazocina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,45$ min; $MH^+ = 419$

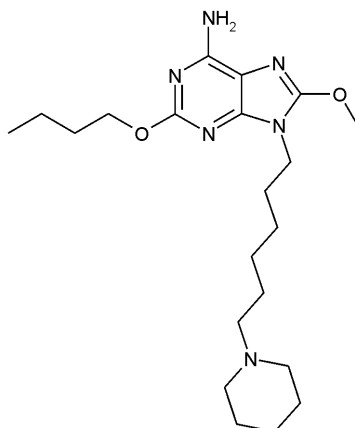
5 Intermedio 32: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(1-pirrolidinil)-hexil]-9*H*-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 38 a partir de 2-(butiloxi)-9-(6-clorohexil)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y pirrolidina.

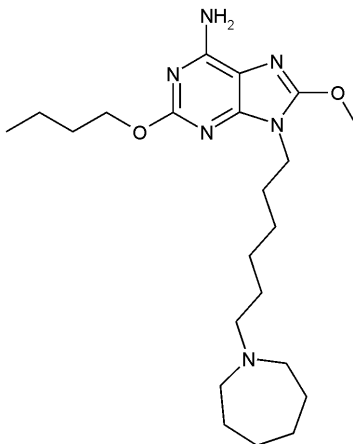
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,97$ min; $MH^+ = 391$

10 Intermedio 33: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(1-piperidinil)-hexil]-9*H*-purin-6-amina



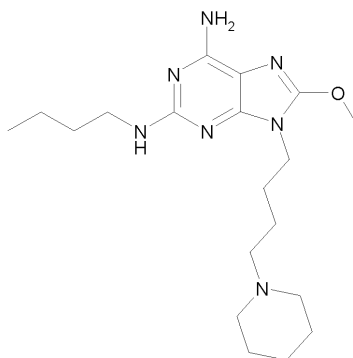
Se preparó de manera similar al Intermedio 38 a partir de 2-(butiloxi)-9-(6-clorohexil)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y piperidina.

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

Intermedio 34: 2-(Butiloxi)-9-[6-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-hexil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

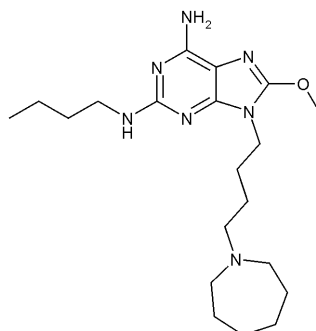
Se preparó de manera similar al Intermedio 38 a partir de 2-(butiloxi)-9-(6-clorohexil)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y hexahidro-1H-azepina.

5 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,20$ min; $MH^+ = 419$

Intermedio 35: N²-Butil-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamina

Se suspendieron trifluoroacetato de N²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (192 mg, 0,547 mmoles) y carbonato de potasio (189 mg, 1,368 mmoles) en DMF (3 ml) y se calentaron hasta 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,063 ml, 0,547 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 horas más. Se añadieron piperidina (0,054 ml, 0,547 mmoles) y trietilamina (0,076 ml, 0,547 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 72 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se re-extrajo con DCM (2 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo (aproximadamente 200 mg) se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío dando el compuesto del título impuro como una goma amarilla (106 mg) que se usó sin más purificación.

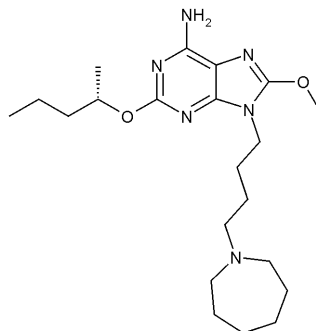
10
15 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,11$ min; $MH^+ = 376$

Intermedio 36: N²-Butil-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina

20 Se suspendieron trifluoroacetato de N²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (192 mg, 0,547 mmoles) y carbonato de potasio (189 mg, 1,368 mmoles) en DMF (3 ml) y se calentaron hasta 60 °C durante 1 hora. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,063 ml, 0,547 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 horas más. Se añadieron hexahidro-1*H*-azepina (54,2 mg, 0,547 mmoles) y trietilamina (0,076 ml, 0,547 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se re-extrajo con DCM (5 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 ml) y se purificó en 2 inyecciones por MDAP (Procedimiento B). Esto proporcionó el material (74 mg) que todavía estaba impuro y que se volvió a purificar por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título como una goma transparente (13 mg).
EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,12$ min; $MH^+ = 390$

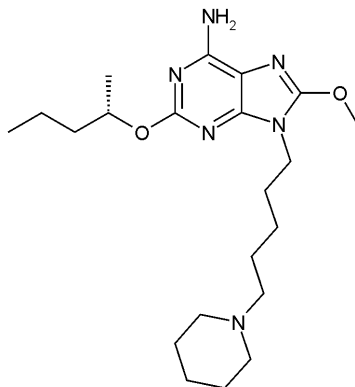
10 Intermedio 37: 9-[4-(Hexahidro-1*H*-azepin-1-il)butil]-2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 36 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina, 1-bromo-4-clorobutano y hexahidro-1*H*-azepina, pero con tres MDAP secuenciales usando el Procedimiento B seguido por el Procedimiento A (x2).

15 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,41$ min; $MH^+ = 405$

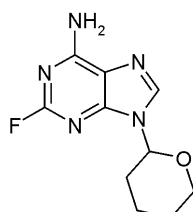
Intermedio 38: 2-[[1*S*]-1-Metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9*H*-purin-6-amina



Se suspendieron 9-(5-cloropentil)-2-[[1*S*]-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina (80 mg, 0,225 mmoles), trietilamina (0,031 ml, 0,225 mmoles) y piperidina (0,045 ml, 0,45 mmoles) en DMF (3 ml) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre DCM (4 ml) y bicarbonato sódico saturado (4 ml). La fase acuosa se re-extrajo con más DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título (47,2 mg).

25 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,11$ min; $MH^+ = 405$

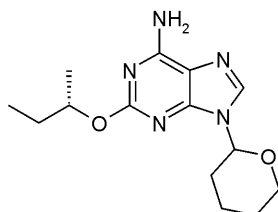
Intermedio 39: 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (975 ml, 3,988 mol) a una suspensión con agitación de 2-fluoro-1*H*-purin-6-amina (200 g, 1,306 mmoles) (disponible, por ejemplo, en *AlliedSignal, EE.UU.*) 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. Después, el circulador se reprogramó y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió lentamente una solución de acetato de tetrahidropiraniolo (preparación descrita en *Tetrahedron Letters* 2006, 47(27), 4741) (282 g, 1,959 mol) en acetonitrilo anhidro (500 ml) mediante un embudo de goteo seguido por trifluorometansulfonato de trimetilsililo (283 ml, 1,567 mol) gota a gota mediante un embudo de goteo. No se observó exotermia significativa. La temperatura del circulador se reajustó a 10 °C y la agitación se mantuvo durante 1 hora más. Después, la mezcla se extinguió mediante la adición de carbonato sódico 1 M (4 l). Se observó un precipitado sólido y se comprobó el pH para que fuera básico. Se añadió más agua a la suspensión (1 l) y las fases se separaron en reposo conteniendo la fase acuosa extractos inorgánicos sólidos significativos. Se separó la mayoría del sólido acuoso e inorgánico. La fase orgánica todavía contenía sólido significativo y se enfrió hasta 0 °C con agitación para fomentar la precipitación adicional. El sólido se recogió mediante filtración y la almohadilla se lavó muy bien con agua, después se secó al vacío a 40 °C durante la noche dando el compuesto del título como un sólido de color crema (152,8 g).

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

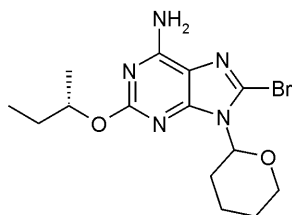
Intermedio 40: 2-[[[(1*S*)-1-Metilpropil]oxi]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



Se añadió terc-butóxido de sodio (3,24 g, 33,7 mmoles) en partes con agitación a (2*S*)-2-butanol (10 g, 135 mmoles). Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (2 g, 8,43 mmoles) a la suspensión resultante y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 6 horas cuando la EM-CL mostró la reacción completa. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío (a 62 °C para eliminar el exceso de alcohol). El residuo (2,52 g) se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (110 g) usando un aparato Flashmaster II y eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (1,935 g).

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,41$ min; $MH^+ = 292$

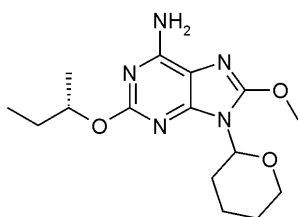
30 Intermedio 41: 8-Bromo-2-[[[(1*S*)-1-metilpropil]oxi]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



Se añadió N-bromosuccinimida (1,182 g, 6,64 mmoles) en partes a una solución de 2-[[[(1*S*)-1-metilpropil]oxi]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (1,935 g, 6,64 mmoles) en cloroformo (50 ml) a 0-5 °C. La solución verde resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 hora, tiempo durante el cual se volvió roja y después la mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución verde resultante se lavó con agua (2 x 20 ml), se separó usando una frita hidrófoba y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 100 g) usando un aparato Flashmaster II y un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma amarilla (1,79 g).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 2,58$ min; $MH^+ = 370/372$

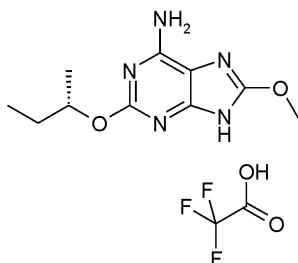
Intermedio 42: 8-(Metiloxi)-2-[[[(1*S*)-1-metilpropil]oxi]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



5 Se disolvió 8-bromo-2-((1S)-1-metilpropil]oxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,79 g, 4,83 mmoles) en metanol (15 ml) y se añadió metóxido de sodio al 25 % en metanol (3,2 ml, 4,83 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (40 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (40 ml). Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se re-extrajo con diclorometano (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío dando el compuesto del título como una espuma amarilla (1,65 g).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 2,11$ min; $MH^+ = 322$

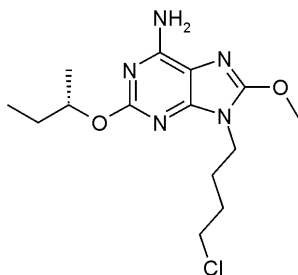
10 Intermedio 43: Trifluoroacetato de 8-(metiloxi)-2-((1S)-1-metilpropil]oxi)-1H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 12 a partir de 8-(metiloxi)-2-((1S)-1-metilpropil]oxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,19$ min; $MH^+ = 238$

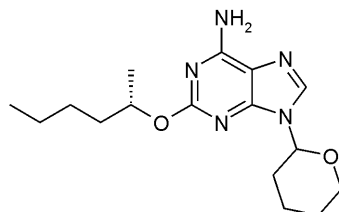
15 Intermedio 44: 9-(4-Clorobutil)-8-(metiloxi)-2-((1S)-1-metilpropil]oxi)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 18 a partir de trifluoroacetato de 8-(metiloxi)-2-((1S)-1-metilpropil]oxi)-1H-purin-6-amina y 1-bromo-4-clorobutano con purificación en un cartucho de aminopropilo (NH_2) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo - ciclohexano.

20 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,83$ min; $MH^+ = 328/330$

Intermedio 45: 2-((1S)-1-Metilpentil]oxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

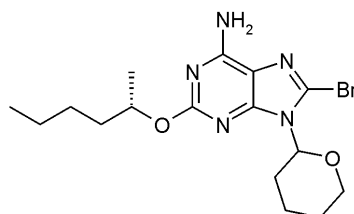


25 Se añadió t-butoxido de sodio (4,86 g, 50,6 mmoles) en partes a una mezcla con agitación de (S)-2-hexanol (12 g, 117 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (12 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y después se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (3 g, 12,65 mmoles). La mezcla resultante se mantuvo a 50 °C durante 20 horas cuando la EM-CL indicó la reacción completa. La mezcla se enfrió

a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), después salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) (100 g) eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanca (1,665 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,88 min; MH⁺ = 320

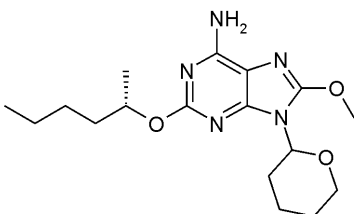
Intermedio 46: 8-Bromo-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



10 Se añadió N-bromosuccinimida (1,504 g, 8,45 mmoles) en partes a una solución con agitación de 2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,453 g, 7,68 mmoles) en cloroformo (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno enfriada en un baño de hielo. Después de 3 horas, la EM-CL indicó que la reacción se había completado el 80 % y se añadió más N-bromosuccinimida (0,68 g) y la agitación continuó durante 2 horas más. Se añadió agua (40 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) (100 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano seguido por un gradiente del 0-20 % de metanol (+ trietilamina al 1 %) durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanca (2,38 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 3,24 min; MH⁺ = 398/400

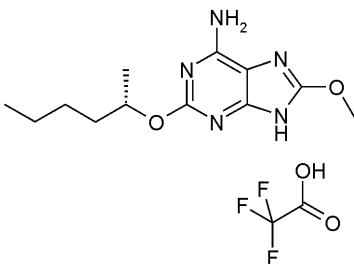
20 Intermedio 47: 8-(Metiloxi)-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Una solución de metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 20 ml, 10 mmoles) se añadió a una solución de 8-bromo-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,368 g, 5,95 mmoles) en metanol (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió más metóxido de sodio en metanol (4 ml, 2 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas más y después se enfrió y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) (100 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanca (1,725 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 3,06 min; MH⁺ = 350

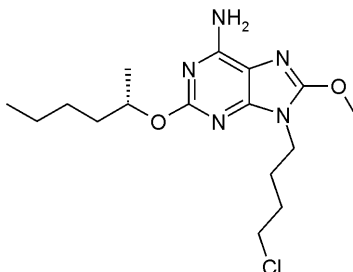
Intermedio 48: Trifluoroacetato de 8-(metiloxi)-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-1H-purin-6-amina



35 Se añadió ácido trifluoroacético (2,3 ml, 3,40 g, 29,9 mmoles) a una solución con agitación de 8-(metiloxi)-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,479 g, 4,23 mmoles) en metanol (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 66 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y después se evaporó y se secó al vacío

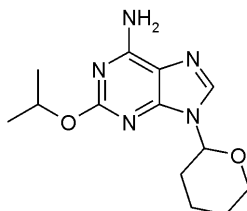
dando el compuesto del título como un sólido blanco (1,65 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,14$ min; $MH^+ = 266$

Intermedio 49: 9-(4-Clorobutil)-8-(metiloxi)-2-[[1(S)-1-metilpentil]oxi]-9H-purin-6-amina



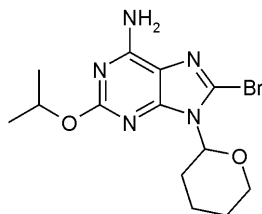
- 5 Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 8-(metiloxi)-2-[[1(S)-1-metilpentil]oxi]-1H-purin-6-amina y 1-bromo-4-clorobutano.
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,22$ min; $MH^+ = 356/358$

Intermedio 50: 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 mmoles) a 2-propanol (16,95 ml, 220 mmoles) en partes con agitación durante 5 min. Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2 g, 8,43 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante paso a través de una frita hidrófoba, se filtraron y se evaporaron dando un sólido blanquecino (2,30 g).
15 Este material se disolvió en diclorometano y se purificó usando un cartucho de EFS de aminopropilo (70 g) eluido con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron dando un sólido blanco (1,6 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando una carga del sistema Flashmaster II de fase inversa (C_{18}) en 1:1 de MeOH/DMSO y eluyendo con un gradiente del
20 0-50 % de acetonitrilo (+ TFA al 0,1 %) en agua (+ TFA al 0,1 %) durante 40 min recogiendo fracciones en viales que contenían aproximadamente 2 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fracciones apropiadas se combinaron y se extrajeron con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron mediante paso a través de una frita hidrófoba y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido blanco (888 mg).
25 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,76$ min; $MH^+ = 278$

Intermedio 51: 8-Bromo-2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

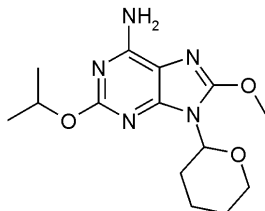


- 30 Se añadió N-bromosuccinimida (604 mg, 3,39 mmoles) a una solución de 2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (888 mg, 3,20 mmoles) en cloroformo (30 ml) a 0-5 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 hora, tiempo durante el cual tomó un color marrón rojizo y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. La EM-CL indicó que la reacción estaba incompleta y se añadió más N-bromosuccinimida (114 mg, 0,641 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (30 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase orgánica se evaporó dando un sólido rojo (1,16 g). Este material se
35 disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice en un cartucho de EFS (50 g) usando un

gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (712 mg).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 2,36$ min; $MH^+ = 356/358$

Intermedio 52: 2-[(1-Metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



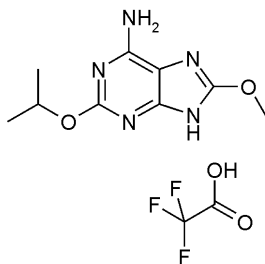
5

A una suspensión con agitación de 8-bromo-2-[(1-metiletil)oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (690 mg, 1,937 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió metóxido de sodio (30 % peso/volumen de solución en metanol, 2,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron mediante paso a través de una frita hidrófoba y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido amarillo (573 mg).

10

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,92$ min; $MH^+ = 308$

Intermedio 53: Trifluoroacetato de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



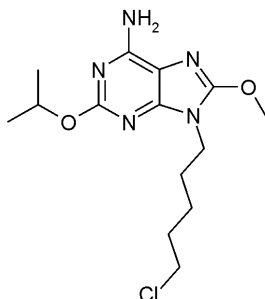
15

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmoles) a una solución con agitación de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (568 mg, 1,848 mmoles) 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 sólido residuo se trituró con acetato de etilo, se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío durante la noche dando el compuesto del título como un sólido blanco (405 mg).

20

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,02$ min; $MH^+ = 224$

Intermedio 54: 9-(5-Cloropentil)-2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

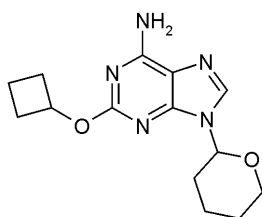


25

Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 1-bromo-5-cloropentano.

EM-CL (Sistema A): $t_{RET} = 0,93$ min; $MH^+ = 328/330$

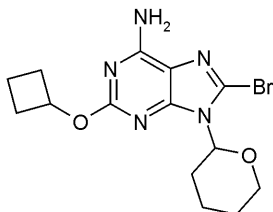
Intermedio 55: 2-(Ciclobutiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se añadió t-butoxido de sodio (3,31 g, 34,2 mmoles) en partes a ciclobutanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió muy espesa y se calentó hasta 50 °C. Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2 g, 8,43 mmoles) seguido por 1,2-dimetoxietano (3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 min y después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Mediante filtración se eliminó un precipitado que no se disolvió en ninguna de las fases. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó dando una espuma de color crema. Este material se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) (110 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano seguido por un gradiente del 0-20 % de metanol (+ trietilamina al 1 %) durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,655 g).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,98$ min; $MH^+ = 290$

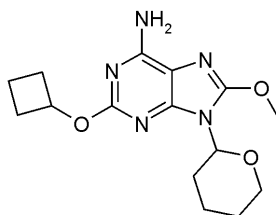
Intermedio 56: 8-Bromo-2-(ciclobutiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se añadió N-bromosuccinimida (1,152 g, 6,47 mmoles) a una solución con agitación de 2-(ciclobutiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,248 g, 4,31 mmoles) en cloroformo (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó durante la noche cuando se añadió agua (15 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron dando el compuesto del título como una espuma naranja (1,79 g).

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,72$ min; $MH^+ = 368/370$

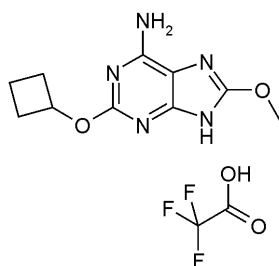
Intermedio 57: 2-(Ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se disolvió 8-bromo-2-(ciclobutiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,79 g, 4,86 mmoles) en metanol anhidro (25 ml) y se añadió metóxido de sodio al 25 % en metanol (2,274 ml, 9,72 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 67 °C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron dando el compuesto del título como una espuma de color crema (1,27 g).

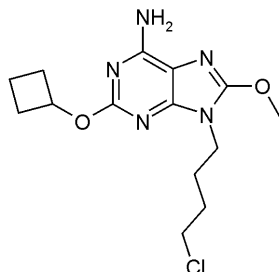
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,53$ min; $MH^+ = 320$

Intermedio 58: Trifluoroacetato de 2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



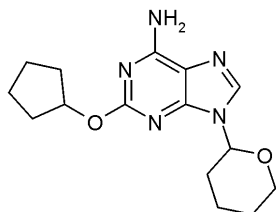
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmoles) a una solución de 2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1,27 g, 3,98 mmoles) en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. El disolvente se eliminó al vacío, y el sólido residual se trituroó con éter 1,1-dimetiletilmetílico y después se recogió mediante filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título como un sólido de color crema (1,0922 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 1,17$ min; $MH^+ = 236$

Intermedio 59: 9-(4-Clorobutil)-2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



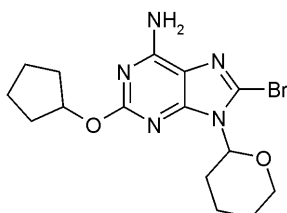
- 10 Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 1-bromo-4-clorobutano.
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,76$ min; $MH^+ = 326/328$

Intermedio 60: 2-(Ciclopentiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



- 15 Se añadió ciclopentanol (25 ml, 275 mmoles) a terc-butóxido de sodio (4,05 g, 42,2 mmoles) dando una suspensión espesa que se diluyó con 1,2-dimetoxietano (35 ml) y se calentó hasta 50 °C. Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2,55 g, 10,54 mmoles) a la solución resultante que después se agitó bajo nitrógeno a 50 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El residuo se cargó en ciclohexano (50 ml) sobre un cartucho de sílice de 330 g y se eluyó en primer lugar con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 10 volúmenes de columna y después con un gradiente del 0-30 % de metanol en acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron dando el compuesto del título como una espuma blanca (2,51 g).
20
25 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,51$ min; $MH^+ = 304$

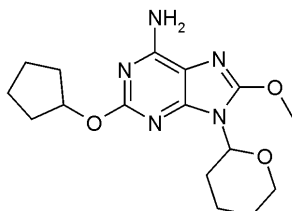
Intermedio 61: 8-Bromo-2-(ciclopentiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 56 a partir de 2-(ciclopentiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,88$ min; $MH^+ = 382/384$

Intermedio 62: 2-(Ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

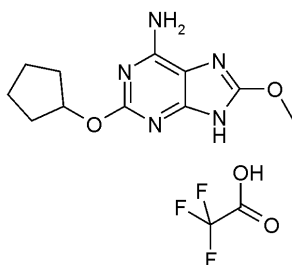


5

Se preparó de manera similar al Intermedio 57 a partir de 8-bromo-2-(ciclopentiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema C): $t_{RET} = 1,11$ min; $MH^+ = 334$

Intermedio 63: Trifluoroacetato de 2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina

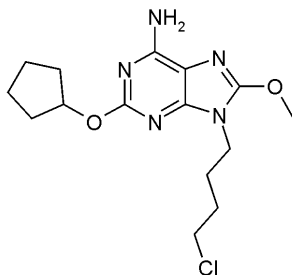


10

Se preparó de manera similar al Intermedio 58 a partir de 2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,27$ min; $MH^+ = 250$

Intermedio 64: 9-(4-Clorobutil)-2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina

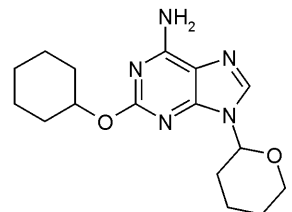


15

Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 1-bromo-4-clorobutano.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,90$ min; $MH^+ = 340/342$

Intermedio 65: 2-(Ciclohexiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



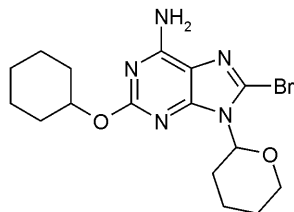
20

Se añadió terc-butóxido de sodio (3,29 g, 34,2 mmoles) en partes a ciclohexanol (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió muy espesa y se añadió más ciclohexanol (10 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se añadió 2-fluoro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (2 g, 8,43 mmoles) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora y después se calentó hasta 60 °C y se calentó durante 2 horas más, momento en el que la EM-CL mostró la

reacción completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en un baño de agua a 60 °C. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) de 70 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano seguido por un gradiente del 0-20 % de metanol (+ trietilamina al 1 %) durante 30 min. Las fracciones que contenían algo de producto estaban contaminadas con ciclohexanol y éstas se volvieron a purificar sobre un cartucho de sílice de 70 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones que contenían el producto de las dos purificaciones se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (1,59 g).

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,65 min; MH^+ = 318

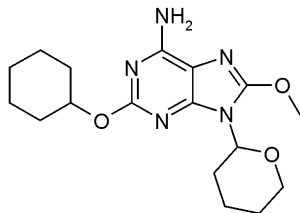
Intermedio 66: 8-Bromo-2-(ciclohexiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se añadió N-bromosuccinimida (0,214 g, 1,2 mmoles) a una solución con agitación de 2-(ciclohexiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (0,254 g, 0,80 mmoles) en cloroformo (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua (5 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) de 70 g eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,252 g).

EM-CL (Sistema B): t_{RET} = 2,83 min; MH^+ = 396/398

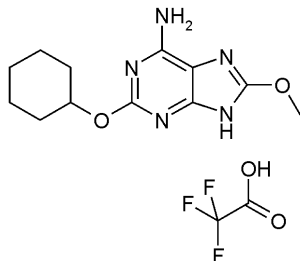
Intermedio 67: 2-(Ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 57 a partir de 8-bromo-2-(ciclohexiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): t_{RET} = 2,86 min; MH^+ = 348

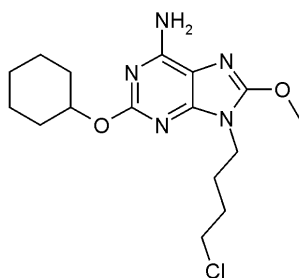
Intermedio 68: Trifluoroacetato de 2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 58 a partir de 2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): t_{RET} = 1,43 min; MH^+ = 264

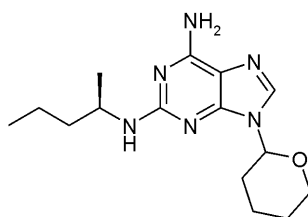
Intermedio 69: 9-(4-Clorobutil)-2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina y 1-bromo-4-clorobutano.

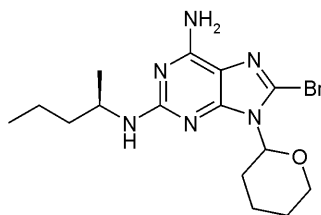
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,05$ min; $MH^+ = 354/356$

5 Intermedio 70: N^2 -[(1R)-1-Metilbutil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



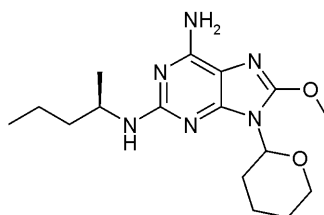
Una muestra bruta de (2R)-2-pentanamina que contenía diclorometano (11,12 g que contenía aproximadamente 3,1 g, 35,6 mmoles de amina) se añadió a una suspensión de 2-fluoro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (5,00 g, 21,08 mmoles) en etilenglicol (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 20 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH_2) de 110 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo - ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se trituroó con éter dietílico y mediante filtración se eliminó algo del material de partida insoluble. La evaporación del filtrado de éter proporcionó el compuesto del título como una espuma blanquecina (2,34 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,63$ min; $MH^+ = 305$

15 Intermedio 71: 8-Bromo- N^2 -[(1R)-1-metilbutil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



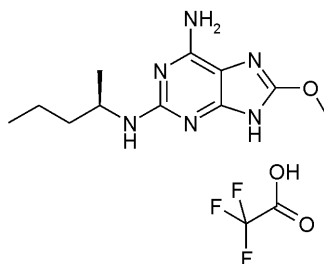
Se añadió N-bromosuccinimida (2,08 g, 11,69 mmoles) en partes a una solución con agitación de N^2 -[(1R)-1-metilbutil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (2,27 g, 7,46 mmoles) en cloroformo (30 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 1,5 horas cuando se añadieron cloroformo (20 ml) y agua (50 ml). Después de la mezcla, las fases se separaron usando una frita hidrófoba, la fase acuosa se lavó con una parte más de cloroformo y los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH_2) de 110 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,846 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,05$ min; $MH^+ = 383/385$

25 Intermedio 72: N^2 -[(1R)-1-Metilbutil]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



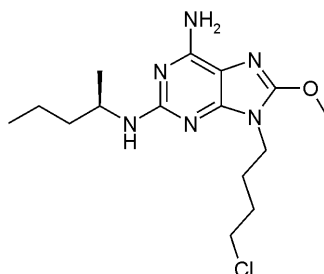
Una solución de metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 9 ml, 4,5 mmoles) se añadió a una solución de 8-bromo-*N*²-[(1*R*)-1-metilbutil]-9-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina (0,844 g, 2,20 mmoles) en metanol (12 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 23,5 horas. Después se añadió más metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 4,55 ml) y el reflujo continuó durante 4 horas más. De nuevo se añadió más metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 4,55 ml) y el reflujo continuó durante 16,5 horas más cuando la EM-CL indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH₂) de 100 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano seguido por un gradiente del 0-20 % metanol (+ trietilamina al 1 %) durante 15 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanca (0,614 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,83$ min; $MH^+ = 335$

Intermedio 73: Trifluoroacetato de *N*²-[(1*R*)-1-Metilbutil]-8-(metiloxi)-3*H*-purin-2,6-diamina



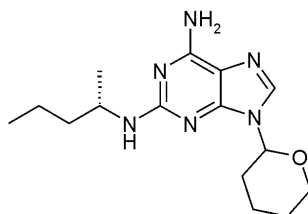
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 1,48 g, 7,08 mmoles) a una solución con agitación de *N*₂-[(1*R*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina (0,613 g, 1,833 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 66 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y después se evaporó dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,690 g).
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 1,89$ min; $MH^+ = 251$

Intermedio 74: 9-(4-Clorobutil)-*N*²-[(1*R*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-2,6-diamina



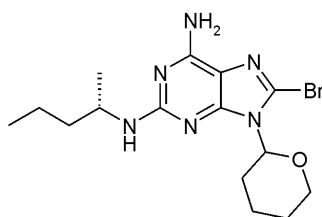
Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de *N*²-[(1*R*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-3*H*-purin-2,6-diamina y 1-bromo-4-clorobutano.
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,02$ min; $MH^+ = 341/343$

Intermedio 75: *N*²-[(1*S*)-1-Metilbutil]-9-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina



Se preparó de manera similar al Intermedio 70 a partir de 2-fluoro-9-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina y (2*S*)-2-pentanamina.
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,63$ min; $MH^+ = 305$

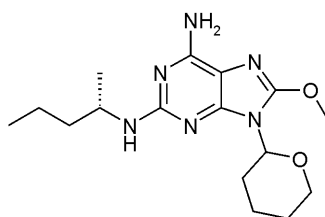
Intermedio 76: 8-Bromo-*N*²-[(1*S*)-1-metilbutil]-9-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-2,6-diamina



Se preparó de manera similar al Intermedio 71 a partir de N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,05$ min; $MH^+ = 383/385$

5 Intermedio 77: N^2 -[(1S)-1-Metilbutil]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina



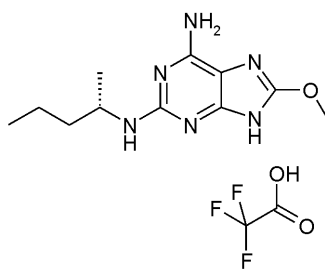
Una solución de metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 13 ml, 6,5 mmoles) se añadió a una solución de 8-bromo- N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina (1,26 g, 3,29 mmoles) en metanol (10 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después se añadió más metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 12 ml, 6 mmoles) y el reflujo continuó durante 18 horas más. La mezcla se enfrió y se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de aminopropilo (NH_2) de 100 g usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano seguido por un gradiente del 0-20 % de metanol (+ trietilamina al 1 %) durante 15 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título como una espuma blanca (0,848 g).

10

15

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,83$ min; $MH^+ = 335$

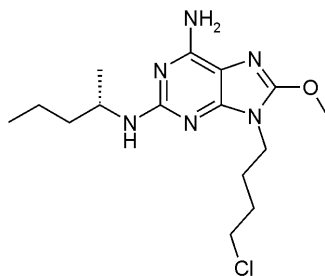
Intermedio 78: Trifluoroacetato de N^2 -[(1S)-1-Metilbutil]-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina



20 Se preparó de manera similar al Intermedio 73 a partir de N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 1,89$ min; $MH^+ = 251$

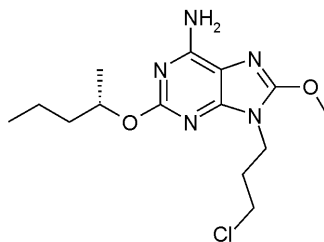
Intermedio 79: 9-(4-Clorobutil)- N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina



25 Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina y 1-bromo-4-clorobutano.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,02$ min; $MH^+ = 341/343$

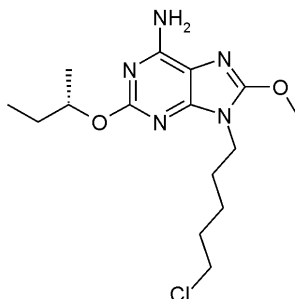
Intermedio 80: 9-(3-Cloropropil)-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



5 Se preparó de manera similar al Intermedio 44 a partir de trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y 1-bromo-3-cloropropano.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,90$ min; $MH^+ = 328/330$

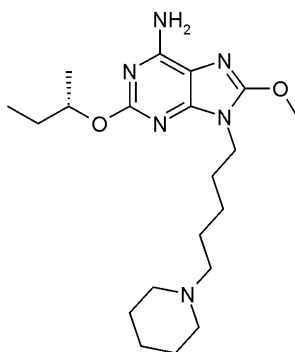
Intermedio 81: 9-(5-Cloropentil)-8-(metiloxi)-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-9H-purin-6-amina



10 Se preparó de manera similar al Intermedio 14 a partir de trifluoroacetato de 8-(metiloxi)-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-1H-purin-6-amina y 1-bromo-5-cloropentano.

EM-CL (Sistema A): $t_{RET} = 1,00$ min; $MH^+ = 342/344$

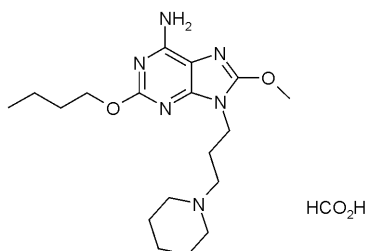
Intermedio 82: 8-(Metiloxi)-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina



15 Se preparó de manera similar al Intermedio 38 a partir de 9-(5-cloropentil)-8-(metiloxi)-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-9H-purin-6-amina y piperidina, pero con purificación sobre sílice usando un gradiente del 0-25 % de metanol en diclorometano.

EM-CL (Sistema A): $t_{RET} = 0,61$ min; $MH^+ = 391$

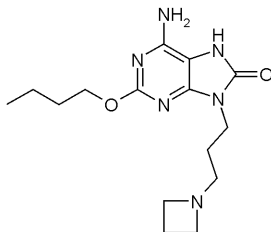
Intermedio 83: 2-(Butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(1-piperidinil)-propil]-9H-purin-6-amina, sal de ácido fórmico



Se preparó de manera similar al Intermedio 20 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina, 1,3-dibromopropano y piperidina, pero con purificaciones secuenciales por MDAP usando el Procedimiento A seguido por el Procedimiento D.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,16$ min; $MH^+ = 363$

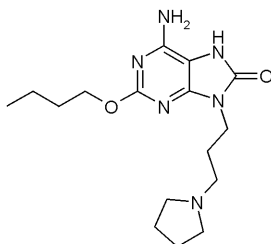
5 Ejemplo de Referencia 1: 6-Amino-9-[3-(1-azetidil)propil]-2-(butiloxi)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



10 Se disolvió 9-[3-(1-azetidil)propil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina (13 mg, 0,039 mmoles) en metanol (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,243 ml, 0,972 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de EFS de aminopropilo (2 g). El cartucho se eluyó con metanol y el disolvente se eliminó dando el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,12$ min; $MH^+ = 321$

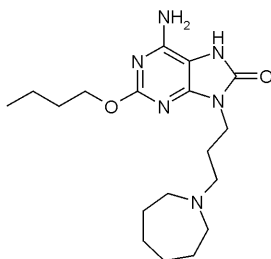
Ejemplo de Referencia 2: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-pirrolidinil)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



15 Se disolvió 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(1-pirrolidinil)propil]-9*H*-purin-6-amina (49 mg, 0,141 mmoles) en metanol (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,879 ml, 3,52 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó al vacío dando un sólido de color crema que se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de EFS de aminopropilo (2 g) y se eluyó con metanol. El disolvente se evaporó dando el compuesto del título como un sólido blanco (43 mg).

20 EM-CL (Sistema C): $t_{RET} = 0,70$ min; $MH^+ = 335$

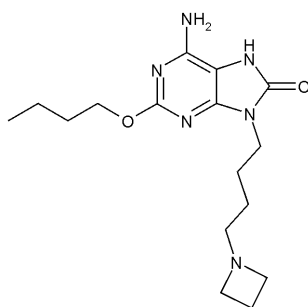
Ejemplo de Referencia 3: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



25 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-9-[3-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,33$ min; $MH^+ = 363$

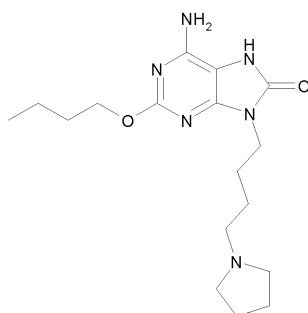
Ejemplo de Referencia 4: 6-Amino-9-[4-(1-azetidil)butil]-2-(butiloxi)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 9-[4-(1-azetidini)butil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,16$ min; $MH^+ = 335$

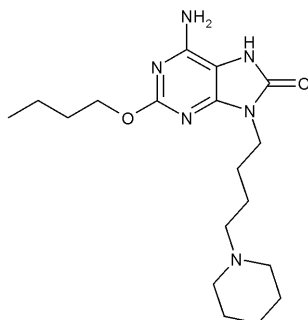
5 Ejemplo de Referencia 5: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-pirrolidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de sal de ácido fórmico de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-pirrolidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,23$ min; $MH^+ = 349$

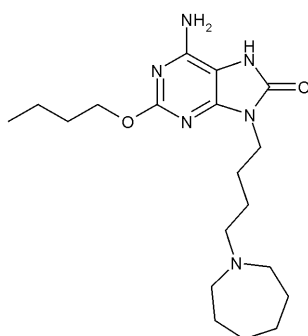
10 Ejemplo de Referencia 6: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de sal de ácido fórmico de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

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

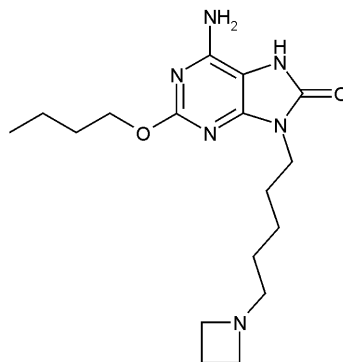
15 Ejemplo de Referencia 7: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-9-[4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)butil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,37$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 8: 6-Amino-9-[5-(1-azetidini)pentil]-2-(butiloxi)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

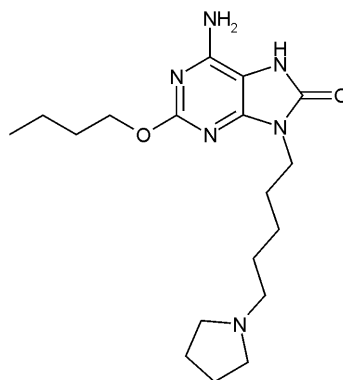


5

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 9-[5-(1-azetidini)pentil]-2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,25$ min; $MH^+ = 349$

Ejemplo de Referencia 9: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-pirrolidini)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

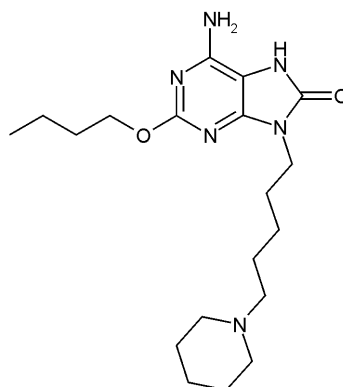


10

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(1-pirrolidini)pentil]-9*H*-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,28$ min; $MH^+ = 363$

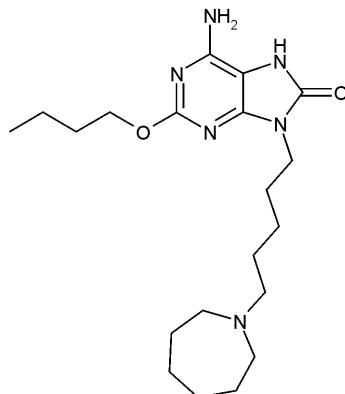
Ejemplo de Referencia 10: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(1-piperidini)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



15

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidini)pentil]-9*H*-purin-6-amina.

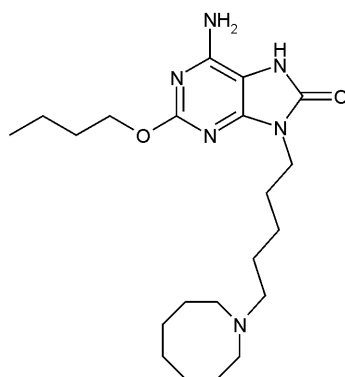
EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,35$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 11: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-onaProcedimiento A

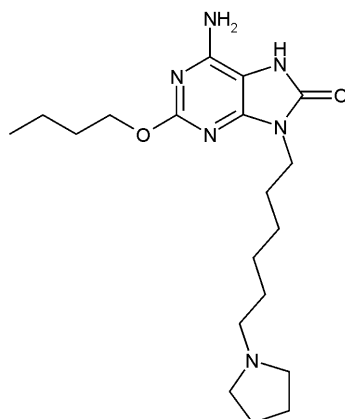
- 5 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 2 a partir de 2-(butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)pentil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.
EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,55$ min; $MH^+ = 391$

Procedimiento B

- 10 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 19 a partir de trifluoroacetato de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-1*H*-purin-6-amina, 1-bromo-5-cloropentano y hexahidro-1*H*-azepina.
EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,54$ min; $MH^+ = 391$

Ejemplo de Referencia 12: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1(2*H*)-azocinil)pentil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

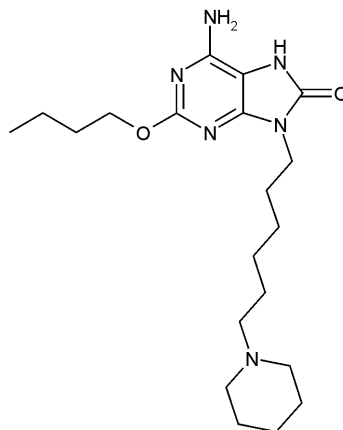
- 15 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-9-[5-(hexahidro-1(2*H*)-azocinil)pentil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina.
EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,17$ min; $MH^+ = 405$

Ejemplo de Referencia 13: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[6-(1-pirrolidinil)hexil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(1-pirrolidinil)hexil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,47$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 14: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[6-(1-piperidinil)hexil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

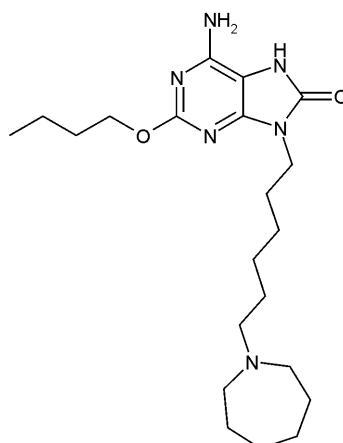


5

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[6-(1-piperidinil)hexil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,68$ min; $MH^+ = 391$

Ejemplo de Referencia 15: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[6-(hexahidro-1H-azepin-1-il)hexil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

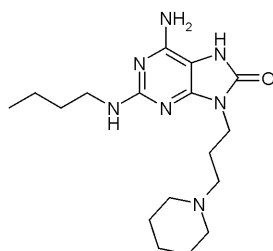


10

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-9-[6-(hexahidro-1H-azepin-1-il)hexil]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,76$ min; $MH^+ = 405$

Ejemplo de Referencia 16: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15

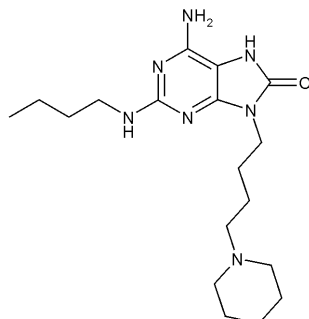
Una mezcla de *N*²-butil-9-(3-cloropropil)-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina (250 mg, 0,8 mmoles), piperidina (340 mg, 4 mmoles) y yoduro de sodio (360 mg, 2,4 mmoles) en THF (8 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por CCF preparativa, después se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno en metanol (0,55 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, el disolvente se evaporó y el pH del residuo se ajustó a 7-8 mediante la adición de solución de

20

bicarbonato sódico. El producto se extrajo en acetato de etilo y el extracto se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (16 mg).

EM-CL (Sistema A): $t_{RET} = 0,55$ min; $MH^+ = 348$

Ejemplo de Referencia 17: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

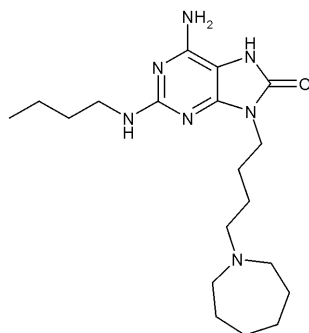


5

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de *N*²-butil-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 0,96$ min; $MH^+ = 362$

Ejemplo de Referencia 18: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

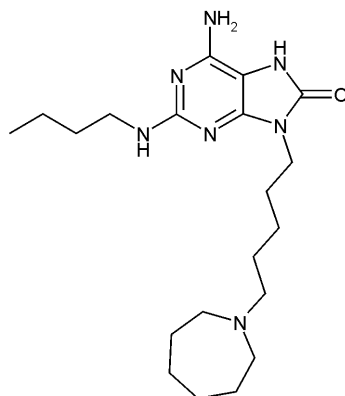


10

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de *N*²-butil-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,12$ min; $MH^+ = 376$

Ejemplo de Referencia 19: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15

Se suspendieron trifluoroacetato de *N*²-butil-8-(metiloxi)-3H-purin-2,6-diamina (192 mg, 0,547 mmoles) y carbonato de potasio (189 mg, 1,368 mmoles) en DMF (3 ml) y se calentaron hasta 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-bromo-5-cloropentano (0,072 ml, 0,547 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 horas más. Se añadieron hexahidro-1H-azepina (54,22 mg, 0,547 mmoles) y trietilamina (0,076 ml, 0,547 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 24 horas. La EM-CL mostró un pico importante con $MH^+ 404$ coherente con la formación de *N*²-butil-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-8-(metiloxi)-9H-purin-2,6-diamina. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 ml) y los extractos orgánicos combinados se

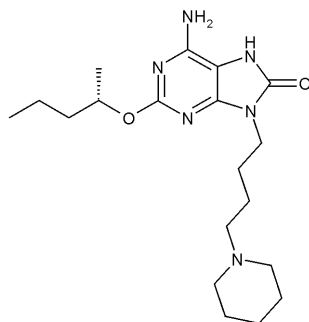
20

concentraron y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento C). La evaporación de las fracciones que contenían el producto dio una sal de TFA residual cuya EM-CL indicó que había experimentado hidrólisis del grupo 8-metoxi, supuestamente en la concentración en presencia de TFA. Este material bruto se disolvió una vez más en 1:1 de MeOH:DMSO (2 ml) y se volvió a purificar por MDAP (Procedimiento A).

5 Las fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg).

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,18$ min; $MH^+ = 390$

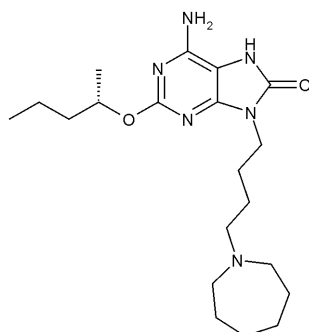
Ejemplo 1: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 19 a partir de trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1-bromo-4-clorobutano y piperidina.

EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,38$ min; $MH^+ = 377$

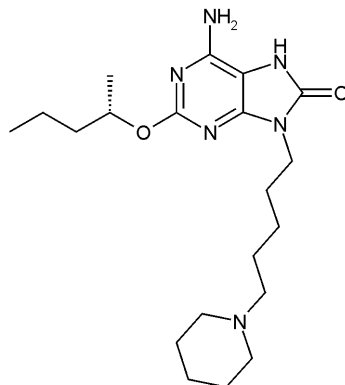
Ejemplo 2: 6-Amino-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina.

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

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



20 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina del siguiente modo:

una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,71 ml) se añadió a una solución de 2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina (0,046 g, 0,126 mmoles) en metanol (3 ml).

La mezcla resultante se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente y después se evaporó con nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de EFS de aminopropilo de 2 g (se acondicionó previamente con metanol), se eluyó con metanol y la solución resultante se evaporó bajo nitrógeno dando el compuesto del título como un sólido amarillo (40,97 mg).

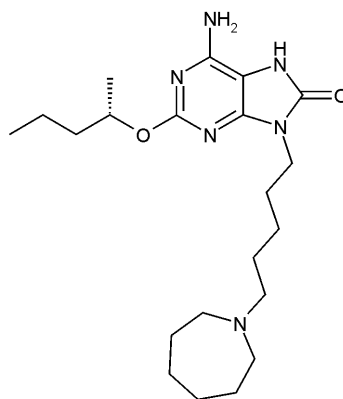
5 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,70$ min; $MH^+ = 391$

Una muestra preparada de manera similar (1,7 g) se recrystalizó a partir de acetato de etilo (aproximadamente 50 ml). Los cristales se recogieron, se lavaron con acetato de etilo frío en hielo (15 ml) y se secaron al vacío a 50 °C durante 3 horas dando el compuesto del título como un sólido cristalino de color crema (1,33 g).

Aparición del punto de fusión (DSC): 207,4 °C (véase la Figura 2)

10 XRPD: (véase la Figura 1 y la Tabla 1)

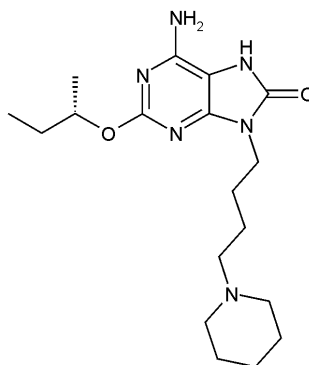
Ejemplo 4: 6-Amino-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 19 a partir de trifluoroacetato de 2-[[1(S)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-1H-purin-6-amina, 1-bromo-5-cloropentano y hexahidro-1H-azepina.

15 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,54$ min; $MH^+ = 405$

Ejemplo de Referencia 20: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilpropil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



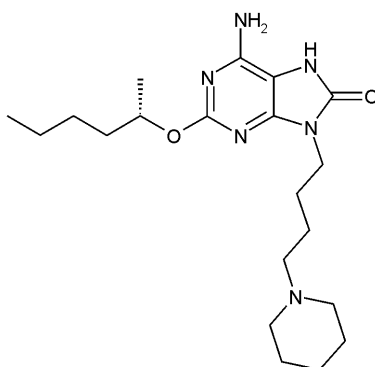
Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-8-(metiloxi)-2-[[1(S)-1-metilpropil]oxi]-9H-purin-6-amina y piperidina.

20 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,27$ min; $MH^+ = 363$

También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 8-(metiloxi)-2-[[1(S)-1-metilpropil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)-butil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,56$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 21: 6-Amino-2-[[1(S)-1-metilpentil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



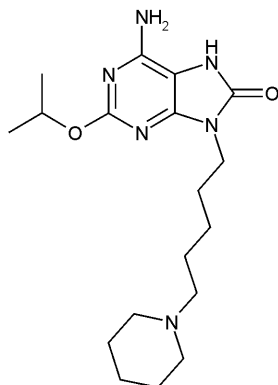
Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-8-(metiloxi)-2-[[1-(1S)-1-metilpentil]oxi]-9H-purin-6-amina y piperidina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,72$ min; $MH^+ = 391$

- 5 También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 8-(metiloxi)-2-[[1-(1S)-1-metilpentil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)-butil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 3,01$ min; $MH^+ = 405$

Ejemplo de Referencia 22: 6-Amino-2-[(1-metiletil)oxi]-9-[5-(1-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



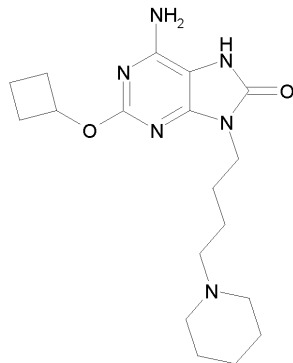
- 10 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(5-cloropentil)-2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y piperidina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,18$ min; $MH^+ = 363$

También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 2-[(1-metiletil)oxi]-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina.

- 15 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,43$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 23: 6-Amino-2-(ciclobutiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



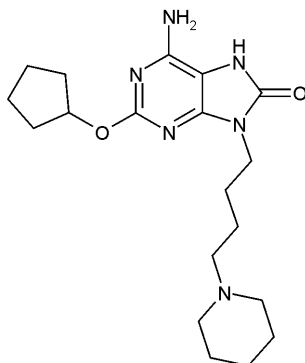
Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y piperidina.

- 20 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,24$ min; $MH^+ = 361$

También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 2-(ciclobutiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,49$ min; $MH^+ = 375$

Ejemplo de Referencia 24: 6-Amino-2-(ciclopentiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



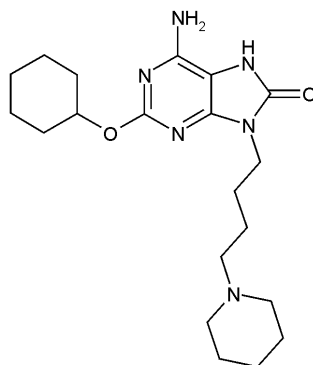
5 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina y piperidina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,38$ min; $MH^+ = 375$

También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 2-(ciclopentiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,64$ min; $MH^+ = 389$

10 Ejemplo de Referencia 25: 6-Amino-2-(ciclohexiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Se añadió yoduro de sodio (0,006 g, 0,04 mmoles) a una mezcla con agitación de 9-(4-clorobutil)-2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (0,103 g, 0,303 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,079 g, 0,609 mmoles) y piperidina (0,120 ml, 0,103 g, 1,215 mmoles) en DMF (1,55 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 20 horas cuando la EM-CL mostró la formación de dos productos, uno correspondiente al desplazamiento del cloruro por la piperidina y el segundo correspondiente a la hidrólisis concomitante del resto 8-metoxi. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (6 ml) y agua (6 ml) y las fases se separaron usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó de la fase orgánica bajo una corriente de nitrógeno en una unidad de evaporación y el residuo se disolvió en 1:1 de MeOH:DMSO (2 ml) y se separó en autopreparación dirigida a la masa (Procedimiento A)

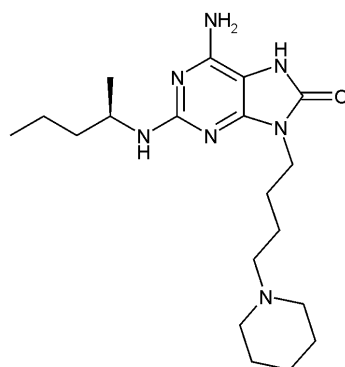
20 proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (16,66 mg).

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,53$ min; $MH^+ = 389$

El Intermedio 2-(ciclohexiloxi)-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amina también se aisló como un sólido incoloro (55,22 mg).

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,80$ min; $MH^+ = 403$

25 Ejemplo de Referencia 26: 6-Amino-2-[(1*R*)-1-metilbutil]amino-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



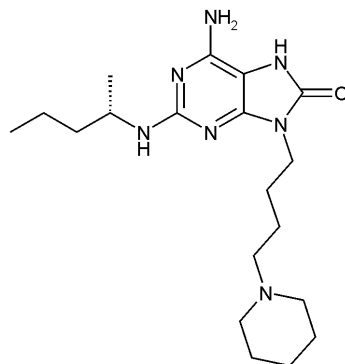
Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-*N*²-[(1*R*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-2,6-diamina y piperidina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,47$ min; $MH^+ = 376$

- 5 También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi *N*²-[(1*R*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9*H*-purin-2,6-diamina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,76$ min; $MH^+ = 390$

Ejemplo de Referencia 27: 6-Amino-2-[(1*S*)-1-metilbutil]amino]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



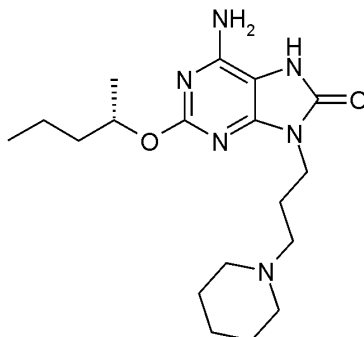
- 10 Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(4-clorobutil)-*N*²-[(1*S*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-2,6-diamina y piperidina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,47$ min; $MH^+ = 376$

También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi *N*²-[(1*S*)-1-metilbutil]-8-(metiloxi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9*H*-purin-2,6-diamina.

- 15 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,76$ min; $MH^+ = 390$

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

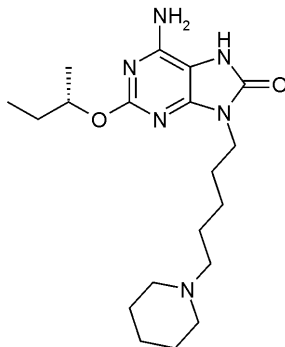


Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 a partir de 9-(3-cloropropil)-2-[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9*H*-purin-6-amina y piperidina.

- 20 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,52$ min; $MH^+ = 363$

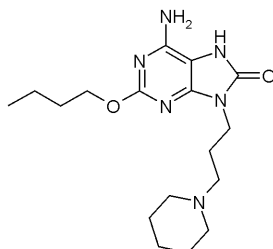
También se aisló una muestra del derivado intermedio de 8-metoxi 2-[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-8-(metiloxi)-9-[3-(1-piperidinil)-propil]-9*H*-purin-6-amina.

EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,87$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 28: 6-Amino-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 8-(metiloxi)-2-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina.

5 EM-CL (Sistema D): $t_{RET} = 2,39$ min; $MH^+ = 377$

Ejemplo de Referencia 29: 6-Amino-2-(butiloxi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Se preparó de manera similar al Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2-(butiloxi)-8-(metiloxi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amina.

10 EM-CL (Sistema B): $t_{RET} = 1,23$ min; $MH^+ = 349$

Polimorfismo

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona según los siguientes procedimientos.

XRPD

15 Los datos de XRPD se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro equipado con un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu $K\alpha$, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo inicial: $2,0^\circ 2\theta$, ángulo final: $40,0^\circ 2\theta$, tamaño de etapa: $0,0167^\circ 2\theta$. El tiempo por etapa fue de 31,750 s. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de muestra sobre una placa de oblea de Si (ruido cero), dando como resultado una fina capa de polvo.

20 Las posiciones características de los picos y las separaciones d se resumen en la Tabla 1. Éstas se calcularon a partir de los datos en bruto usando el software Highscore. El error experimental en las posiciones de los picos es de aproximadamente $\pm 0,1^\circ 2\theta$. Las intensidades relativas de los picos variarán debido a la orientación preferida.

Tabla 1

Posiciones características de los picos de XRPD para la forma en estado sólido 1 de 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona	
Forma 1	
$2\theta / ^\circ$	Separación $d / \text{Å}$
5,0	17,6
10,0	8,8
12,7	7,0

(continuación)

Posiciones características de los picos de XRPD para la forma en estado sólido 1 de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona	
13,5	6,5
13,8	6,4
16,6	5,3
18,9	4,7
20,0	4,4
22,2	4,0
23,3	3,8
24,2	3,7
26,1	3,4

En la Fig. 1 se muestra un difractograma de XRPD representativo de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

5 DSC

El termograma de DSC se obtuvo usando un calorímetro de TA Instruments. La muestra se pesó en un platillo de aluminio, se colocó una tapa del platillo en la parte superior y se aplastó ligeramente sin sellar el platillo. El experimento se realizó usando una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹.

10 En la Fig. 2 se muestra un termograma de DSC representativo de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

Datos biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la divulgación se ensayó *in vitro* según los siguientes ensayos, o ensayos similares:

15 Ensayo para la inducción de Interferón α 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 μ l en placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos.

Preparación de CMSP

20 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 eliminaron 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 recogida). 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 4×10^7 células/ml. Después, las células re-suspendidas se crio-conservaron (congelaron) usando un congelador de velocidad controlada y se guardaron a -140 °C durante hasta 4 meses.

25

Incubación y ensayo para Interferón- α

30 Inmediatamente antes del ensayo, los viales de CMSP crio-conservadas (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. Después, 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 1×10^6 células/ml y se añadieron 50 μ l/cavidad a placas de polipropileno de Greiner transparentes de 384 pocillos que contenían 0,25 μ l de DMSO o compuesto de prueba en 0,25 μ l de DMSO. La concentración final superior del compuesto fue normalmente 50 μ M o 5 μ M (para obtener un ajuste de curva para compuestos sumamente activos).

35

Las placas se incubaron durante 24 h a 37 °C en 5 % de CO₂.

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 regulador de pH de ensayo (RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %, Invitrogen) y a cada cavidad se añadieron 20 μ l de una placa GAR (recubierta con anticuerpo anti-conejo de cabra) de 384 cavidades de pocillos pequeños individuales de MSD (Meso-Scale Discovery). La placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación enérgica. Después de tres lavados con PBS, a cada pocillo de la placa se añadieron 20 μ l de sobrenadante de células. Después, la placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación enérgica. 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 regulador de pH de ensayo y a cada pocillo de la placa se añadieron 20 μ l. La placa se incubó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente con agitación enérgica. Después de tres lavados con PBS, a cada pocillo se añadieron 30 μ l de x2 de regulador de pH 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 μ M (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 prueba.

Resultados

Los ejemplos de Referencia 1 a 30 y los Ejemplos 1 a 4 tenían un pCE₅₀ media de >5,5.

Ensayo para la inducción de Interferón- α y TNF- α usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas recientes

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 μ l de compuesto de prueba 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 μ l de resiquimod 200 μ M (dando una concentración final de 2 μ M, 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 eliminó 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 μ g/ml de estreptomycin, 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 x 10⁶/ml y 100 μ l de esta suspensión de células se añadió a cavidades que contenían 1 μ l de compuesto de prueba diluido.

Incubación y ensayos para Interferón- α y TNF- α

Las preparaciones de células se incubaron durante 24 h (37 °C, 95 % de aire, 5 % de CO₂) después de cual una muestra del sobrenadante se retiró usando el Biomek FX y se ensayaron tanto el IFN- α como el TNF- α usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia de MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- α se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente. El ensayo de TNF- α se llevó a cabo siguiendo las instrucciones del kit (n.º de catálogo K111BHB).

La citocina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2 μ M (columna 11). Este porcentaje se representó frente a la concentración de compuestos y el valor de 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), después generalmente se usó un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no estaba bien definida, después el ajuste de curva se obligó generalmente a una respuesta máxima del 100 % (es decir, a la respuesta a resiquimod 2 μ M) o a la respuesta de la mayor concentración probada si ésta era mayor que la respuesta de resiquimod. Algunas curvas tuvieron forma acampanada para una o ambas citocinas y generalmente se excluyeron del ajuste los datos de citocinas en la pendiente descendente de la respuesta con forma acampanada (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

5 Los ejemplos de Referencia 5 y 9 mostraron valores pCE₅₀ medios para la inducción de IFN- α y TNF- α de >7,5 y <5,5 respectivamente. Los ejemplos de Referencia 6, 7, 10 a 12, 14 y 18 mostraron valores pCE₅₀ medios para la inducción de IFN- α y TNF- α de ≥ 8 y <6 respectivamente. Los ejemplos de Referencia 13 y 15 y los Ejemplos 1 a 4 mostraron valores pCE₅₀ medios para la inducción de IFN- α y TNF- α de ≥ 9 y ≤ 6 respectivamente.

Ensayo de citocinas impulsadas por alérgenos usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas recientes de voluntarios atópicos

10 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 prueba. Después de 5-6 días de cultivo, los sobrenadantes de células se ensayaron para una variedad de citocinas.

Preparación de compuestos

15 Los compuestos se disolvieron en DMSO, después se diluyeron en serie en medio de crecimiento (medio RPMI 1640 complementado con 100 U/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de estreptomina, 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

20 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, después se centrifugaron a 2500 rpm durante 20 minutos a TA. Se eliminó cuidadosamente la banda en la superficie de separación suero/Lymphoprep. Las células recogidas se lavaron con PBS y se re-suspendieron a 4 x 10⁶/ml en medio de crecimiento con suero autólogo IC. Las CMSP se sembraron a 0,4 x 10⁶ células/pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos en presencia de 10 μ g/ml de antígeno de pasto Timothy (Alk Abello) y de los compuestos de prueba a concentraciones apropiadas en un volumen total de 200 μ l.

Incubación y ensayos de citocinas

30 Las placas se incubaron a 37 °C en 5 % de CO₂ durante hasta 6 días. El medio de células de cada pocillo se recogió y se conservó a -20 °C antes del análisis. Las citocinas y las quimiocinas presentes en el sobrenadante se detectaron usando placas de 10 pocillos de Meso Scale Discovery para citocinas TH1/Th2 humanas.

En el ensayo anterior, el Ejemplo 3 mostró que los datos de estudios distintos con CMSP de tres donantes alérgicos reducían la producción de las citocinas Th2 IL-5 y IL-13 en un modo de respuesta a la dosis con ≥ 50 % de reducción observada a 0,04 μ M en comparación con el control de alérgeno.

Los Ejemplos 2 y 3 de la divulgación también se probaron con respecto a la actividad biológica *in vivo* en el siguiente modelo:

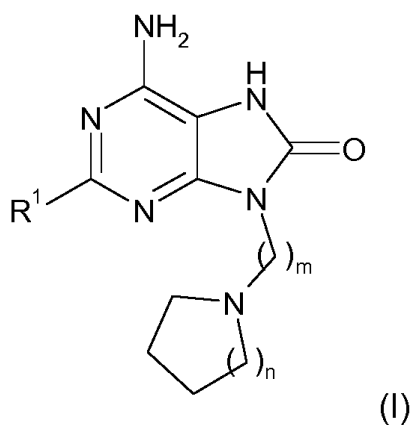
35 Ensayo para la Inducción de Interferón- α tras dosificación intranasal en el ratón

Los compuestos se disolvieron en Tween 80 al 0,2 % en solución salina y se administraron por vía intranasal (5 μ l en total entre los dos orificios nasales) a ratones hembra BALB/c (n=6) con anestesia general. Los animales se sacrificaron 2 horas después de la dosificación y se tomó una muestra de sangre terminal y se midieron los niveles en suero de Interferón- α usando un ensayo de ELISA.

40 En este modelo, el Ejemplo 2 mostró niveles medios en suero de Interferón- α de 20326 pg/ml y el Ejemplo 3 mostró niveles medios en suero de Interferón- α de 21029 pg/ml. No se detectó Interferón- α en controles tratados con vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 R¹ es (1S)-1-metilbutiloxi;
 m es un número entero que tiene un valor de 3 a 6;
 n es un número entero que tiene un valor de 0 a 4;
- y una sal del mismo.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado entre la lista que consiste en:
- 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[4-(hexahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]-oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; y
 6-amino-9-[5-(hexahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2-[[[(1S)-1-metilbutil]-oxi]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- y sales de los mismos.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que está en la forma de una base libre.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

30

Fig. 1: Difractograma de XRPD de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

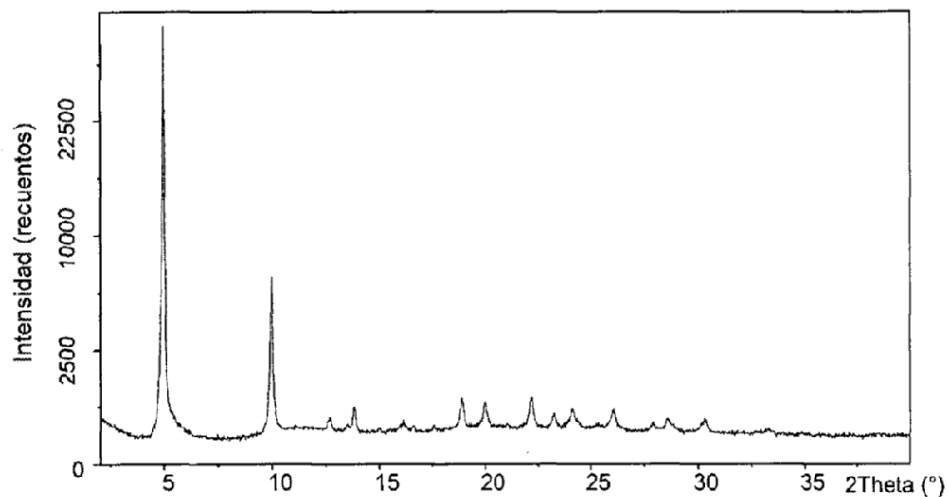


Fig. 2: Termograma de DSC de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

