

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 277**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2010 E 15162142 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2923734**

54 Título: **Análogos de purina y su uso como agentes inmunosupresores**

30 Prioridad:

13.03.2009 GB 0904353

13.03.2009 GB 0904373

26.06.2009 GB 0911022

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

25.04.2018

73 Titular/es:

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN K.U.

LEUVEN R&D (100.0%)

Waaistraat 6, Bus 5105

3000 Leuven, BE

72 Inventor/es:

HERDEWIJN, PIET;

DE JONGHE, STEVEN;

GAO, LING-JIE;

JANG, MI-YEON;

VANDERHOYDONCK, BART;

WAER, MARK JOZEF ALBERT;

LIN, YUAN;

HERMAN, JEAN FERDINAND y

LOUAT, THIERRY ANDRE MICHEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 665 277 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

Análogos de purina y su uso como agentes inmunosupresores

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase de nuevos derivados de purina y un método para su preparación, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos derivados de purina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención se refiere además al uso de dichos nuevos derivados de purina como ingredientes biológicamente activos, más específicamente, como medicamentos para el tratamiento de trastornos y estados patológicos como, pero sin limitación, trastornos inmunes y autoinmunes o rechazos al trasplante de órganos y células.

10 Antecedentes de la invención

Los fármacos comercializados con una estructura basada en purina son conocidos. Ejemplos incluyen teofilina (fármaco para el tratamiento del asma) y azatioprina (fármaco para el tratamiento del rechazo de trasplantes). Los fármacos anticancerígenos con una estructura principal de purina incluyen 6-mercaptopguanina y tioguanina. Las purinas son también un constituyente importante de nucleósidos antivirales como acyclovir (usado para el tratamiento de infecciones por virus de herpes) y ganciclovir (medicación usada para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus). El abacavir y la didesoxiadenosina (ddA) son ambos nucleósidos de purina que actúan como inhibidores de transcriptasa inversa y ambos compuestos están autorizados como agentes anti-VIH.

15 Las purinas muestran una amplia gama de actividades biológicas como consecuencia de un enorme número de análogos de purina ya conocidos en la técnica. El documento WO 2009/005687 describe análogos de purina y su uso como moduladores de receptor 7 de tipo Toll. Los compuestos y composiciones farmacéuticas que activan selectivamente el receptor 7 de tipo Toll son útiles para tratar infecciones virales en pacientes. El documento WO 2008/135232 se refiere a purinas sustituidas y derivados de purina como inhibidores de Aurora A, Aurora B, Aurora C, CHK2, JNK1 α 1, JNK3 y abl quinasa. Estos compuestos poseen propiedades antiproliferativas y son útiles en tratamiento de trastornos proliferativos como cáncer, leucemia, psoriasis y similares. El documento WO 2008/094737 describe derivados de purina como inhibidores de proteína quinasa 1 dependiente de calcio (PfcDPKI). Estas purinas son útiles para tratar la malaria. El documento WO 2008/090181 se refiere a una nueva serie de derivados de purina como inhibidores de quinasas de Janus. Los inhibidores de JAK3 quinasa han sido reconocidos como una nueva clase de agentes inmunosupresores eficaces útiles para la prevención del rechazo de trasplantes y en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias y proliferativas inmunes o autoinmunes como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades de inflamación intestinal, lupus sistémico eritematoso, diabetes de tipo I y complicaciones de diabetes, reacciones alérgicas y leucemia. El documento WO 2008/060301 describe también derivados de purina 7-sustituidos como fármacos inmunosupresores útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad mediada por mastocitos, enfermedad maligna hematológica y rechazo al trasplante de órganos. Sin embargo, ninguno de estos documentos explica o sugiere que los derivados de purina tienen el modelo de sustitución descrito por la presente invención.

20 Sin embargo, hay una necesidad continuada en la técnica de compuestos específicos y con elevada actividad terapéutica como, pero sin limitación, fármacos para tratar trastornos inmunes y autoinmunes o rechazos al trasplante de órganos y células. En particular, hay una necesidad en la técnica de proporcionar compuestos inmunosupresores, que sean activos en una dosis menor con el fin de sustituir a los fármacos existentes que tienen efectos secundarios significativos y a los elevados costes del tratamiento.

25 Los fármacos inmunosupresores actualmente usados incluyen agentes antiproliferativos como metotrexato (un derivado de 2,4-diaminopirido(3,2-d)pirimidina descrito en la patente de EE.UU. n° 2.512.572), azotioprina y ciclofosfamida. Como estos fármacos afectan a la mitosis y división celular, tienen efectos tóxicos graves sobre las células normales con una elevada proporción como células de médula ósea y revestimiento del tracto gastrointestinal. Consecuentemente, la depresión de la médula ósea y el deterioro hepático son efectos secundarios comunes de estos fármacos antiproliferativos.

30 Los compuestos antiinflamatorios usados para inducir una inmunosupresión incluyen esteroides adrenocorticales como dexametasona y prednisolona. Los efectos secundarios comunes observados con el uso de estos compuestos son frecuentemente infecciones, metabolismo anormal, hipertensión y diabetes.

35 Otros compuestos inmunosupresores actualmente usados para inhibir la activación de linfocitos y la posterior proliferación incluyen ciclosporina, tacrolimus y rapamicina. La ciclosporina y sus compuestos relacionados están entre los fármacos inmunosupresores más comúnmente usados. La ciclosporina se usa normalmente para prevenir o tratar el rechazo de órganos en trasplante de riñón, hígado, corazón, páncreas, médula ósea y corazón-pulmón, así como para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como enfermedad de Crohn, anemia aplásica, esclerosis múltiple, miastenia grave, uveítis, cirrosis biliar, etc. Sin embargo, las ciclosporinas adolecen de un espectro pequeño de dosis terapéuticas y graves efectos tóxicos que incluyen nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hirsutismo, cáncer y neurotoxicidad.

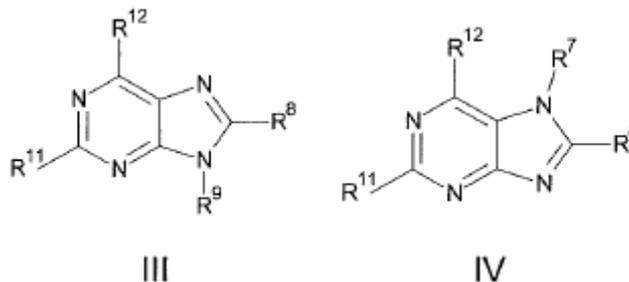
Adicionalmente, han sido usados anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras como OKT3, para prevenir y/o tratar el rechazo de injertos. La introducción de estos anticuerpos monoclonales en un paciente, como con muchos materiales biológicos, induce varios efectos secundarios, como disnea. En el contexto de muchas enfermedades con riesgos para la vida, el trasplante de órganos es considerado un tratamiento convencional y, en muchos casos, la única alternativa a la muerte. La respuesta inmune a antígenos superficiales de células extrañas en el injerto, codificadas por el complejo de histocompatibilidad principal (denominado en lo sucesivo MHC) y presente en todas las células, impide generalmente un trasplante satisfactorio de tejidos y órganos a menos que los tejidos del trasplante procedan de un donante compatible y se suprima la respuesta inmune normal. A parte de los gemelos idénticos, la mejor compatibilidad y, por tanto, las tasas de injertado a largo plazo se consiguen usando donantes hermanos de MCH idéntico o donantes de cadáveres no relacionados de MCH idéntico. Sin embargo, estas coincidencias ideales son difíciles de conseguir. Además, con la necesidad creciente de órganos de donantes, existe una carestía creciente de órganos trasplantados. Consecuentemente, ha surgido el xenotrasplante como un sector de estudio intensivo, pero se enfrenta a muchos obstáculos con respecto al rechazo en el organismo receptor.

La respuesta del hospedante a un aloinjerto de órgano implica una serie compleja de interacciones celulares entre linfocitos T y B así como de macrófagos o células dendríticas que reconocen y son activadas por un antígeno extraño. Los factores coestimuladores, principalmente citoquinas y las interacciones entre células específicas, proporcionadas por células activadas como macrófagos o células dendríticas, son esenciales para la proliferación de células T. Estos macrófagos y células dendríticas se adhieren directamente a las células T a través de proteínas de adhesión específicas o bien secretan citoquinas que estimulan las células T, como IL-12 e IL-15. Las señales coestimuladoras derivadas de células accesorias estimulan la activación de la transcripción y expresión génica de interleucina-2 (IL-2) de receptores de IL-2 de alta afinidad en células T. La IL-2 es secretada por linfocitos T tras una estimulación antigénica y es necesaria para la respuesta inmune normal. La IL-2 estimula células linfoides para que proliferen y se diferencien mediante unión a receptores de superficies celulares específicas de IL-2 (IL-2R). La IL-2 inicia también la activación de células T helper o células T citotóxicas y estimula la secreción de interferón- γ que a su vez activa las propiedades citodestructoras de los macrófagos. Además, IFN- γ e IL-4 son también importantes activadores de la expresión de clase II de MHC en el órgano trasplantado, expandiendo así adicionalmente la cascada de rechazo al mejorar la inmunogenicidad del órgano injertado. El modelo actual de una respuesta mediada por células T sugiere que las células T son cebadas en la zona de células T de órganos linfoides secundarios, principalmente por células dendríticas. La interacción inicial requiere un contacto de célula a célula entre moléculas de MHC con contenido de antígeno sobre células que presentan antígeno (denominadas en lo sucesivo APC) y el complejo receptor/CD3 de células T sobre las células T. La implicación del complejo TCR/CD3 induce la expresión de CD154 predominantemente en células T CD4 que a su vez activan las APC a través de la implicación de CD40, conduciendo a una presentación de antígenos mejorada. Esto está provocado en parte por la sobreexpresión de la expresión de CD80 y CD86 en las APC, que son los dos ligandos para la importante molécula coestimuladora CD28 sobre células T. Sin embargo, la implicación de CD40 conduce también a una expresión superficial prolongada de complejos de MHC-antígeno, expresión de ligandos para 4-1 BB y OX-40 (potentes moléculas estimuladoras expresadas sobre células T activadas). Además, la implicación de CD40 conduce a la secreción de diversas citoquinas (por ejemplo, IL-12, IL-15, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) y quimocinas, todas las cuales tienen efectos importantes sobre la activación y maduración de APC y células T. Mecanismos similares están implicados en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la diabetes de tipo I. En seres humanos y ratones diabéticos no obesos, la diabetes mellitus dependiente de insulina resulta de una destrucción autoinmune dependiente de células T espontáneas de células beta pancreáticas productoras de insulina que se intensifica con la edad. El procedimiento está precedido de una infiltración de los islotes con células mononucleares (insulinitis), compuestas principalmente por linfocitos T. Un equilibrio delicado entre células T autoagresivas y fenómenos inmunes de tipo supresor determina si la expresión de la autoinmunidad está limitada a insulinitis o no. Las estrategias terapéuticas que dirigen a diana células T han prevenido satisfactoriamente el progreso adicional de la enfermedad autoinmune. Estas incluyen timentomía neonatal, administración de ciclosporina e infusión de células T anti-pan, anticuerpos monoclonales anti-CD4 o anti-CD25 (IL-2R). El objetivo de toda prevención de rechazos y estrategias inversas de autoinmunidad es suprimir la reactividad inmune del paciente al tejido o agente antigénico, con un mínimo de morbilidad y mortalidad. Consecuentemente, actualmente está siendo usado un cierto número de fármacos o son investigados en cuanto a sus propiedades inmunosupresoras. Como se expuso anteriormente, el inmunosupresor más comúnmente usado es ciclosporina que, sin embargo, tiene numerosos efectos secundarios. Consecuentemente, considerando las selecciones relativamente escasas de agentes eficaces en la inmunosupresión con bajos perfiles de toxicidad y efectos secundarios manejables, existe una necesidad en la técnica en cuanto a la identificación de agentes inmunosupresores alternativos y en cuanto a agentes que actúen como un complemento a la inhibición de calcineurina.

Sumario de la invención

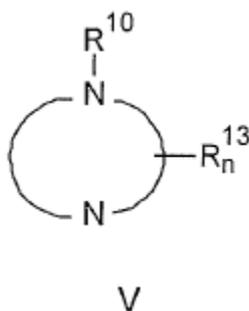
La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que ciertas combinaciones de sustituyentes en diferentes posiciones del sistema de anillos de purina, no siendo sugeridas dichas combinaciones en la técnica anterior, son capaces de cumplir una o más de las necesidades médicas citadas en la presente memoria descriptiva con anterioridad y mostrar propiedades biológicas inesperadas, en particular, tener una actividad inmunosupresora significativa.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula III o IV:



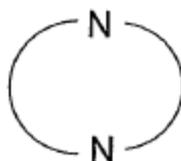
en las cuales

- R¹² está representado por la fórmula general V:



5

y en la cual



10

representa esquemáticamente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con al menos dos átomos de nitrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos en dichos anillo heterocíclico y, opcionalmente, con uno o más de otros heteroátomos en dicho anillo heterocíclico o unido a uno más átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico (por ejemplo, en la forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo), en que uno de dichos dos átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico está unido a un átomo de carbono 6 del anillo de purina;

15

- cada sustituyente R¹³ del anillo heterocíclico es un grupo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfunilo y sulfonamido), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilhalizilo, arilacilo, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, hidroxiamino, ciano, ácido (tio)carboxílico o sus ésteres o tioésteres o amidas o tioamidas;

25

- n es un número entero de 0 a 6; por ejemplo, n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 3, 4 o 5, preferentemente n es 0, 1, 2, o 3, más preferentemente, n es 0 o 1, todavía más preferentemente n es 0;

30

- R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amido, tioamido, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxilalquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilamino, alquilo sustituido con heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxila-

to, (amino sustituido con acilo)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, ω -cianoalquilo, éster de ácido ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en que el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, 5
alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o sus ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas, ácido tiocarboxílico o sus ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, 10
arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y

- R¹¹ es amino;

- R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; arilalquilitio; alquilitio sustituido con heterocíclico; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un separador alifático entre el anillo de purina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en que dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀; y en que dicho separador alifático es una cadena alifática lineal o ramificada, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, carbonilo hidroxilo, tiol, ciano o nitro; 15

- R⁷ y R⁹ se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acil-sulfonilo y alquilo C₁₋₇, en que dicho alquilo C₁₋₇ contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquioximino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido; en que el grupo acilo se refiere a un grupo carbonilo contiguo a un alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico, o se selecciona entre el grupo que comprende alcanilo, cicloalcanoilo, cicloalquilalcanoilo, alquenoilo, alquiltioalcanoilo, alcanosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamidoilo, alcoxalilo, aroilo, aralcanoilo, aralquenoilo, ariloxialcanoilo, ariltioalcanoilo, arilaminoalcanoilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, arilcarbamoilo, arilglioxiloilo, ariltiocarbamoilo, arilcarbamidoilo, heterocíclico-carbonilo, heterocíclico-alcanoilo, en que dicho grupo heterocíclico es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo; 20
25
30

y/o una sal por adición farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo. 35

La presente invención se refiere también a un compuesto que tiene la fórmula III o IV, para ser usado como una medicina.

La presente invención se refiere también a un compuesto que tiene la fórmula III o IV, para ser usado como una medicina para la prevención o tratamiento de trastornos inmunes en un animal, preferentemente en un mamífero. En una realización dicho trastorno inmune es un trastorno autoinmune o un trastorno inmune como consecuencia de un trasplante de órganos o células. En una realización, dicho mamífero es un ser humano. 40

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o IV y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición puede comprender adicionalmente uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan entre el grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y fármacos antineoplásicos. 45

La presente invención se describirá seguidamente en detalle. En los siguientes textos, se definen más en detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada por ser preferida o ventajosa puede ser combinada con cualquier otra característica o características indicadas por ser preferidas o ventajosas. 50

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R¹¹, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y n es 0 y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amido, tioamido, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)-alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, éster de ω -carboxílico-alquilo, ariloxialquilo, arilalquilo y 55

- arilo; en que el resto arilo de cada uno de dichos radicales ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquiloxi, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, ciano, alquilamino o cicloalquilamino.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹¹ tienen cualquiera de los valores que se describen en la presente memoria descriptiva y R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R⁷, R¹², R⁹ y R¹¹ tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R¹², R⁸ y R¹¹ tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva en que R⁹ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R⁸, R¹² y R¹¹ tienen cualquiera de los valores que descritos en la presente memoria descriptiva en que R⁷ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R¹¹ es amino, R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio, y R⁹ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la invención en el que R¹¹ es amino, R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio y R⁷ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, en que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹¹ tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y en que R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, en que R⁷, R¹¹, R⁹ y R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y en que R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, en que R⁷, R⁸, R¹¹ y R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y en que R⁹ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, en que R¹¹, R⁸, R⁹ y R¹² tienen cualquiera de los valores descritos en la presente memoria descriptiva y en que R⁷ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, en que R¹¹ es amino, R¹² es 4-(4-clorofenoxi)acetilpiperazin-1-ilo o 4-(fenoxiacetil)piperazin-1-ilo, R⁸ es 4-fluorofenilo o metiltio y R⁹ es hidrógeno o metilo.
- Una realización de la presente invención se refiere a un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, que se selecciona entre el grupo que consiste en 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-bromofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-clorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(3-clorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-trifluorometilfenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-trifluorometoxifenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-metilfenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-propil-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(ciclopropil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(t-butil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metil-9H-purina; 2-amino-6-[4-(fenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(3-metoxibenzoil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-toluenosulfonil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(1-naftoil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-acetilpiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolino-etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-

6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida; 2-amino-6-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida; 2-amino-6-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-piridinil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-(homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)homopiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(N-3-tolilcarbamoil)-homopiperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metiltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-propiltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-benciltio-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(2-feniletiltio)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-9-metil-8-metiltio-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(ciclopentiltio)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9-metilpurina; 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9-bencilpurina; 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina; 2-amino-6-[4-(hidrocinnamoil)-piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina.

La presente invención se refiere también a derivados de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, para ser usado como una medicina.

La presente invención se refiere también a derivados de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo de los mismos o sus formas estereoisómeras para ser usados como una medicina para la prevención o tratamiento de trastornos inmunes en un animal. En una realización, dicho trastorno inmune es un trastorno autoinmune o un trastorno inmune que resulta de un trasplante de órganos o células. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

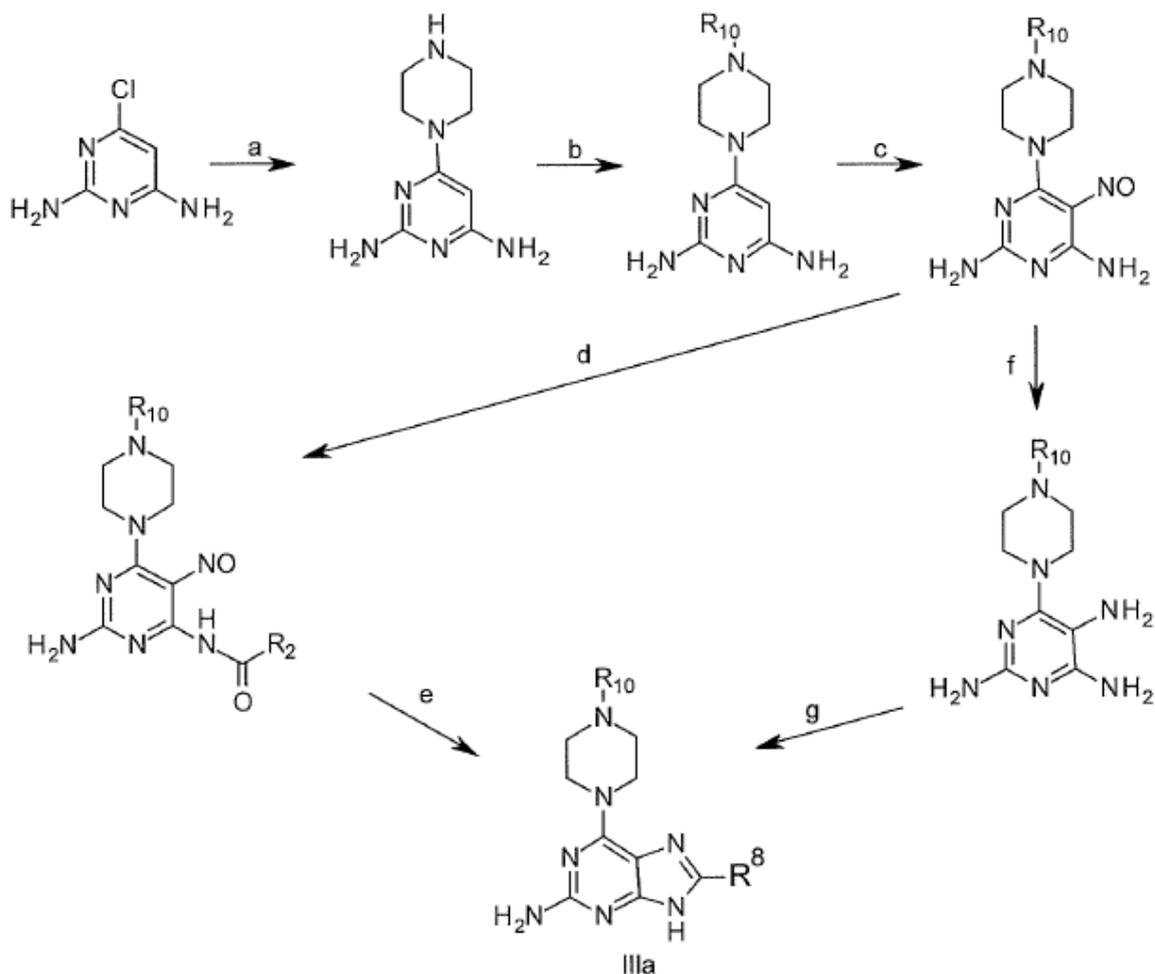
La presente invención se refiere también al uso de un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno inmune en un animal. En una realización, dicho trastorno inmune es un trastorno autoinmune o un trastorno inmune como consecuencia de un trasplante de órganos o células. En una realización, dicho animal es un mamífero. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de purina de fórmula III o IV, cualquier subgrupo del mismo o sus formas estereoisómeras y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados entre el grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores y fármacos antineoplásticos.

La presente invención abarca también procedimientos para la preparación de compuestos (III), (IV) y sus subgrupos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, o carboxilo, cuando estos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden ser usados grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, véase, por ejemplo, la publicación de T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de fórmula (III), (IV) y sus subgrupos pueden ser preparados mediante una sucesión de etapas como se describe en la presente memoria descriptiva. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles en el comercio o se preparan por medios convencionales evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar también usando procedimientos sintéticos convencionales comercialmente usados por los expertos en la técnica de la química orgánica. Se muestra seguidamente la preparación general de algunos ejemplos típicos:

Los análogos de purina 6,8-trisustituidos de fórmula IIIa se pueden preparar como se muestra a continuación en el esquema 8.

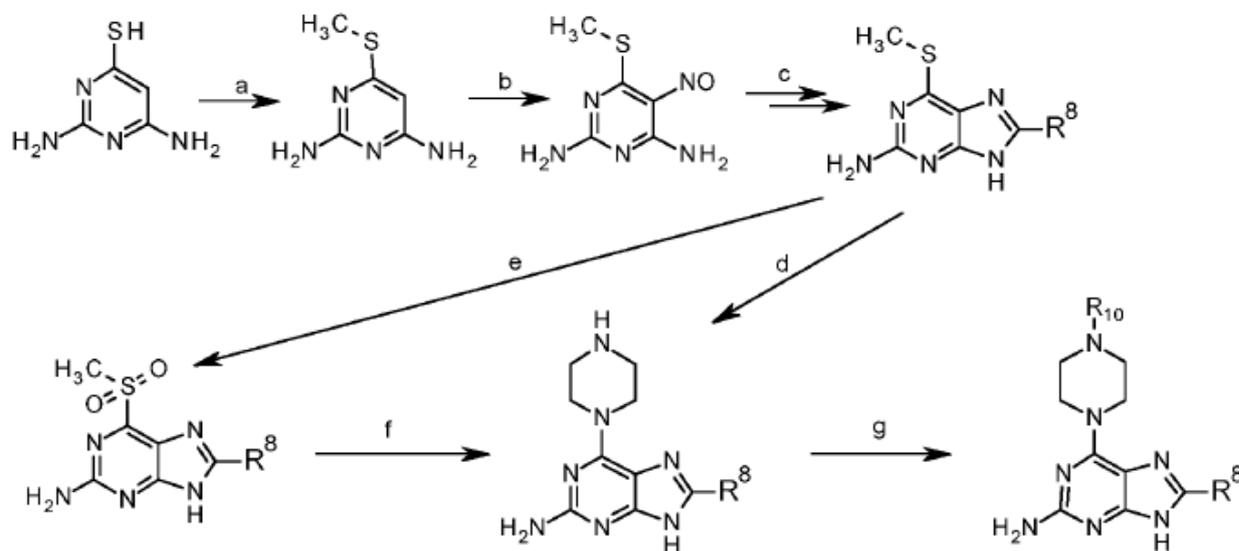


Esquema 8

- 5 En una primera etapa (a), la 2,6-diamino-4-cloro-pirimidina disponible en el comercio es tratada con un nucleófilo como, por ejemplo, piperazina (como se muestra en el esquema 8). Sin embargo, esta reacción está limitada a la piperazina, sino que puede ser expandida a otros tipos de nucleófilos que contienen nitrógeno como, pero sin limitación, morfolino, pirrolidina, metoxietilamina y piperidina. También pueden ser introducidos nucleófilos que contienen
- 10 oxígeno como etóxido de sodio e isopropóxido de sodio. En la segunda etapa (b) el resto piperazino en la posición 4 del anillo de pirimidina es adicionalmente derivado. Esto se puede conseguir acoplado con cloruros de ácidos apropiados (suministrando derivados de amidas), acoplado con cloruros de sulfonilo (produciendo sulfonamidas), mediante reacción con isocianatos (produciendo urea), mediante reacción con isotiocianatos (suministrando tiourea) y mediante reacción con cloroformatos (produciendo carbamatos). En la etapa (c), un sustituyente nitroso es introducido en la posición 5 de la estructura principal de pirimidina, mediante reacción con nitrito de sodio en agua bajo
- 15 condiciones ácidas (mediante el uso ácido acético o ácido clorhídrico). En la etapa (d), el grupo amino exocíclico en la posición 6 es acilado en THF en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio o trietilamina. La ciclación reductora con el fin de construir la estructura principal de purina en la etapa (e) se consigue mediante tratamiento del intermedio acilamino con trifetilfosfina en tolueno o xileno como disolvente. Alternativamente, el grupo nitroso puede ser reducido al correspondiente grupo amino en la etapa (f). Esto se puede hacer, por ejemplo, con ditionito de sodio en agua o catalíticamente (usando gas hidrógeno y un catalizador como níquel-Raney). En la etapa
- 20 (g), el intermedio de 5,6-diamino-pirimidina puede ser seguidamente cerrado con el fin de construir la estructura principal de purina. Esto se puede hacer mediante reacción con ácidos carboxílicos (que portan la fórmula general R^8COOH), con lo que se forma en primer lugar una 5-acilaminopirimidina seguido de cierre del anillo catalizado con ácidos. Alternativamente, se puede usar un aldehído (que tiene la fórmula general R^8CHO) como un miembro de acoplamiento, con lo que se forma en primer lugar una base de Schiff entre el resto 5-amino y el aldehído, seguido de una ciclación oxidativa en presencia de cloruro férrico o acetato de cobre.
- 25

Se pueden preparar análogos de purina 2,6,8-trisustituida como se muestra en el esquema 9, usando 2,6-diamino-4-

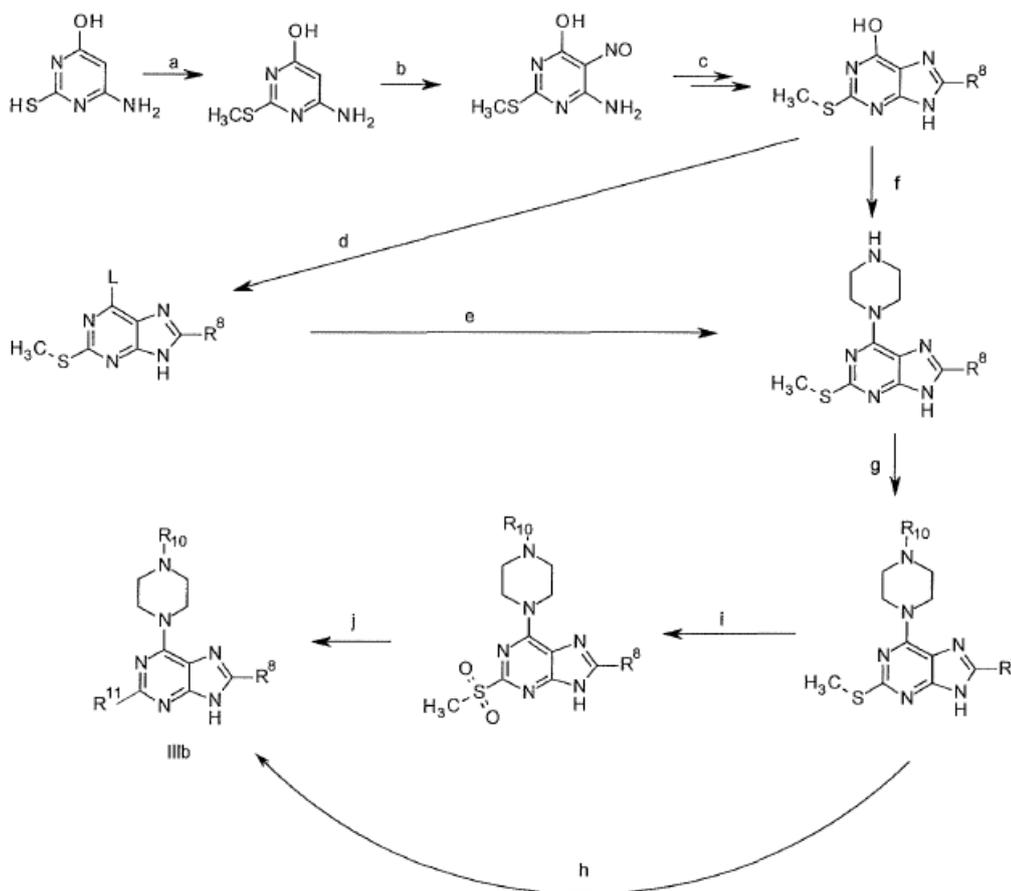
mercaptopirimidina como material de partida.



Esquema 9

- En la primera etapa (a), el grupo tiol es selectivamente alquilado (por ejemplo, metilado, como se muestra en el esquema 9), mediante tratamiento con un haluro de alquilo apropiado bajo condiciones alcalinas (usando, por ejemplo, carbonato de potasio o hidróxido de sodio como una base). En la etapa (b), el grupo nitroso es introducido en la posición 5 de la estructura principal de pirimidina, usando circunstancias de reacción similares, como se expone en el esquema 8. Este derivado de 5-nitroso-pirimidina puede ser seguidamente usado para construir la estructura principal de purina, como ya se mencionó en el esquema 8 (ya sea directamente a partir del intermedio nitroso o a través del intermedio amino), suministrando el análogo de purina 2-amino-6-tiometil-8-sustituido en la etapa (c). El grupo tiometilo puede ser directamente desplazado mediante un nucleófilo adecuado (como piperazina, como se muestra en el esquema 9) en la etapa (d). Alternativamente, el grupo tiometilo puede ser oxidado en la etapa (e) usando un agente oxidante, como ácido m-cloro-peroxibenzoico, suministrando el correspondiente derivado de sulfona, que puede ser desplazado mediante un nucleófilo apropiado en la etapa (f) (como, pero sin limitación, piperazina, como se muestra en el esquema 9). El resto piperazino puede ser adicionalmente derivado en la etapa (g), como se explica en la etapa (b) del esquema 8.

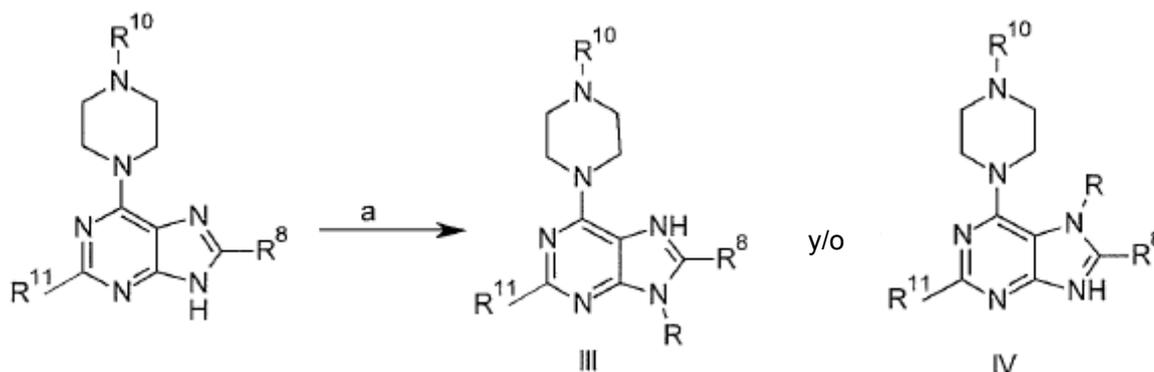
Se pueden preparar análogos de purina 2,6,8-trisustituídos de fórmula IIIb como se muestra en el esquema 10, usando 2-mercapto-4-hidroxi-6-amino-pirimidina como material de partida.



Esquema 10

- 5 Este método permite introducir una variedad estructural en la posición 2 de la estructura principal de purina. En la primera etapa (a), el grupo tiol es selectivamente alquilado (por ejemplo, metilado, como se muestra en el esquema 10), mediante tratamiento con un haluro de alquilo apropiado bajo condiciones alcalinas (usando, por ejemplo, carbonato de potasio o hidróxido de sodio como base). En la etapa (b), el grupo nitroso es introducido en la posición 5 de la estructura principal de pirimidina, usando circunstancias de reacción similares a las expuestas en el esquema 8. Este intermedio nitroso puede ser seguidamente usado para construir la estructura principal de purina, como ya se mencionó en el esquema 8 (ya sea directamente a partir del derivado nitroso o a través del análogo 5,6-diamino), suministrando un análogo de purina 2-tiometil-6-hidroxi-8-sustituído en la etapa (c). La activación del grupo hidroxilo tautómero en la posición 6 de la estructura principal de purina para la posterior reacción de desplazamiento nucleofílico se produce en la etapa (d) preparando el correspondiente derivado de 6-(1,2,4-triazolil)-purina o derivado de 6-cloro-purina. El derivado 6-triazolilo puede ser obtenido tratando el derivado de 6-oxo-purina con POCl₃ o fosforodichloridato de 4-clorofenilo y 1,2,4-triazol en un disolvente apropiado como, pero sin limitación, piridina o acetonitrilo. El derivado 4-cloro puede ser obtenido tratando el derivado de 6-oxo-purina con cloruro de tionilo o POCl₃. El átomo de cloro o grupo triazolilo se indica como L en el esquema 10. El desplazamiento nucleofílico del grupo triazolilo o átomo de cloro se produce en la etapa (e) mediante reacción con un nucleófilo apropiado como, pero sin limitación, piperazina, como se muestra en el esquema 10. Recientemente se han descrito reacciones S_NAr mediadas por fosfonio para la derivación de amidas heterocíclicas (Z. K. Wan *et al.* J. Org. Chem. 2007, 72, 10194-10210 ; Z. K. Wan *et al.* Org. Lett. 2006, 2425-2428). El tratamiento de la lactama con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-yloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), una base (como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU) y un nucleófilo (como, pero sin limitación, piperazina) conduce a la formación del correspondiente análogo de purina 6-N-piperazino-sustituído en la etapa (f). El resto piperazino puede ser adicionalmente derivado en la etapa (g) como se explicó anteriormente en la etapa (b) del esquema 8. El grupo tiometilo puede ser directamente desplazado mediante nucleófilos que contienen nitrógeno adecuados en la etapa (h). Alternativamente, puede ser necesario oxidar el grupo tiometilo a su correspondiente sulfóxido usando peróxido de hidrógeno o ácido m-cloro-peroxibenzoico en la etapa (i). En la última etapa (j), el grupo sulfóxido puede ser intercambiado con un nucleófilo adecuado suministrando el análogo de purina 2,6,8-trisustituído deseado.

Los análogos de purina 2,6,8,9-tetrasustituídos o 2,6,7,8-tetrasustituídos de fórmula III y/o IV se pueden preparar como se muestra en el esquema 11.



Esquema 11

5 En la etapa (a), un análogo de purina (sintetizado según una de las trayectorias sintéticas explicadas en los esquemas 8-10) es alquilado con un haluro de alquilo apropiado que tiene la fórmula general RX (como, por ejemplo, yodometano, bromuro de etilo, bromuro de bencilo) y una base (como, por ejemplo, hidruro de sodio o carbonato de potasio) en un disolvente aprótico polar (como, por ejemplo, DMF). Esta reacción puede conducir a dos regioisómeros, dependiendo del sitio de alquilación. Ambos compuestos pueden ser separados a través de técnicas conocidas por un experto en la técnica como cromatografía y HPLC.

En una realización particular, la presente invención se refiere también a derivados de purina de fórmula III o IV, que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 15 - 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 20 - 1-(4-(2-amino-8-p-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-tert-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 25 - 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona
- (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona
- 6-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 30 - (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(naftalen-1-il)metanona
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona
- 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida
- 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 5 - 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida
- 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
- 6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina
- 10 - 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepane-1-carboxamida
- 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 15 - 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(benciltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(feniltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 20 - 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(2-amino-9-bencil-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina
- 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona

25 En otra realización particular, la invención se refiere a derivados de purina de fórmula III, o IV, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados de purina como principio activo, representados por la fórmula estructural III o IV anteriormente mencionada y que están en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Esta última incluye cualquier sal por adición no tóxica terapéuticamente activa con compuestos representados por la fórmula estructural III, o IV, son capaces de formar con un agente formador de sales. Estas sales por adición pueden ser obtenidas convenientemente tratando los derivados de purina de la invención con un ácido o base formador de sales.

30 Por ejemplo, los derivados de purina que tienen propiedades básicas pueden ser convertidos en la correspondiente forma de sal por adición de ácidos no tóxicos, terapéuticamente activa tratando una forma de base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Ejemplos de estos ácidos formadores de sales apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que dan lugar a la formación de sales como, pero sin limitación, hidroháluros (por ejemplo, hidrocloreuro e hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato y similares; y ácidos orgánicos monocarboxílicos o dicarboxílicos que da lugar a la formación de sales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, benceno-sulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, palmoato, bitartrato, canforsulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, así como sales derivadas de ácidos etanodioico, propanodiol, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3- propanotricarboxílico y ciclohexano-sulfámico y similares. Los derivados de purina de esta invención, incluidos los representados por la fórmula estructural III o IV, que tienen propiedades ácidas, pueden ser convertidos de manera similar en la correspondiente forma de sal por adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas. Ejemplos de bases formadoras de sales apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas como hidróxidos metálicos como, pero sin limitación, las de metales alcalinos y alcalinotérreos como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio, o zinc que dan lugar a la correspondiente sal

metálica, bases orgánicas como, pero sin limitación, amoniaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisi-na, N₁N¹-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etileno-diamina, N-metilglucamina, procaína y similares.

5 Las condiciones de reacción para tratar los derivados de purina de esta invención, incluidos los representados por la fórmula estructural III o IV, con un ácido o base formadores de sales apropiados son similares a las condiciones convencionales que implican los mismos ácidos o bases pero diferentes compuestos orgánicos con propiedades básicas o ácidas, respectivamente. Preferentemente, considerando su uso en una composición farmacéutica o en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades específicas, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser diseñada, es decir, el ácido o base formadores de sales se seleccionará con el fin de conferir una mayor solubilidad en agua, toxicidad inferior, mayor estabilidad y/o velocidad de disolución más baja al derivado de purina de esta invención.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los derivados de purina de la invención, que incluyen los derivados de purina de fórmula III o IV, para ser usados como una medicina y para el uso de dichos derivados de purina como una medicina, más en particular al uso de dichos derivados de purina para tratar o prevenir un trastorno inmune en un animal, incluso más particularmente para tratar o prevenir trastornos autoinmunes y, en particular, rechazos de trasplantes de órganos y células en un animal, más específicamente un mamífero como un ser humano.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de la invención para ser usada como una medicina y al uso de dicha composición farmacéutica como una medicina, más en particular al uso de dicha composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno inmune en un mamífero, incluso más en particular para tratar o prevenir trastornos autoinmunes y, en particular, rechazos de trasplantes de órganos y células en un animal, más específicamente un mamífero como un ser humano.

25 La presente invención proporciona además el uso de derivados de purina de esta invención, incluidos los representados por la fórmula estructural III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, como un ingrediente biológicamente activo, es decir, un principio activo, especialmente como una medicina o un agente de diagnóstico para la fabricación de un medicamento o un estuche de ensayo de diagnóstico. En una realización particular, dicho medicamento puede ser para la prevención o el tratamiento de trastornos inmunes, en particular rechazos de trasplantes de órganos y células y trastornos autoinmunes.

30 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de derivados de purina de esta invención, incluidos los representados por la fórmula estructural III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, como un ingrediente biológicamente activo, es decir, un principio activo, especialmente como una medicina o para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inmune o para prevenir un rechazo de trasplante.

35 Los estados patológicos y trastornos relacionados por dicho uso, y los correspondientes métodos de prevención o tratamiento, se detallan con posterioridad en la presente memoria descriptiva. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede estar restringido a un uso no médico (por ejemplo, en una composición cosmética), un uso no terapéutico, un uso que no es diagnóstico, un uso que no es en seres humanos (por ejemplo, en una composición veterinaria) o exclusivamente un uso *in vitro*, o un uso con células alejadas de un animal. La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende: (a) uno o más derivados de purina de esta invención, incluidos los representados por la fórmula estructural III o IV y (b) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 En otra realización, esta invención proporciona combinaciones, preferentemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados de purina de esta invención con uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos se puede hacer analizando la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, usando el principio del efecto mediano descrito por Chou *et al.* en Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. Brevemente, este principio establece que las interacciones (sinergismo, aditividad o antagonismo) entre dos fármacos se puede cuantificar usando el índice de combinación (denominado en los sucesivos CI) definido por la siguiente ecuación: en la que ED_x es la dosis del primero o respectivamente el segundo fármaco usado solamente (1a, 2a), o en combinación con el segundo o respectivamente el primer fármaco (1c, 2c), que es necesario para producir un efecto dado. Dicho primer y dicho segundo fármacos tienen efectos sinérgicos o aditivos o antagonistas dependiendo de si CI < 1, CI = 1 o CI > 1, respectivamente. Como se explicará más en detalle con posterioridad, este principio puede ser aplicado a un cierto número de efectos deseables como, pero sin limitación, una actividad contra el rechazo de trasplantes, una actividad contra la inmunosupresión o la inmunomodulación. Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o preparación combinada que tiene efectos sinérgicos contra la inmunosupresión o inmunomodulación que contiene:

55 (a) uno o más fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores y (b) al menos un derivado de purina de la invención, que incluye los representados por la fórmula estructural III o IV y (c) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de trastornos autoinmunes y/o en rechazos de trasplantes.

Los fármacos inmunosupresores adecuados para ser incluidos en las composiciones sinérgicas o preparaciones

combinadas de esta invención pertenecen a una clase terapéutica bien conocida. Se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en ciclosporina A, xantinas sustituidas (por ejemplo, metilxantinas como pentoxifilina), daltroban, sirolimus, tacrolimus, rapamicina (y sus derivados como se definen con posterioridad), leflunomida (o su metabolito activo principal A771726 o sus análogos denominados malononitrilamidas), ácido micofenólico y sus sales (que incluyen la sal de sodio comercializada bajo la marca registrada Mofetil®), esteroides adrenocorticales, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurina, mizoribina, cloroquina, hidroxi-cloroquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras (por ejemplo, etanorcept, infliximab o kinaret). Los esteroides adrenocorticales dentro del significado de esta invención incluyen principalmente glucocorticoides como, pero sin limitación, ciprocinonida, desoxicorticosterona, fludrocortisona, flumoxonida, hidrocortisona, naflocort, procinonida, timobesona, tipredano, dexametasona, metilprednisolona, metotrexato, prednisona, prednisolona, triamcinolonay sus sales farmacéuticamente aceptables. Los derivados de rapamicina también mencionados en la presente memoria descriptiva incluyen derivados O-alcilados, 9-desoxorapamicinas, 26-dihidrorapamicinas, rapamicinas 40-O-sustituidas y rapamicinas 28,40-O,O-disustituidas (como se describe en la patente de EE.UU n° 5.665.772) como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, también conocida como SDZ-RAD, rapamicina pegilada (como se describe en la patente de EE.UU n° 5.780.462), éteres de 7-desmetilrapamicina (también descritos en la patente de EE.UU n° 6.440.991) y ésteres de polietilenglicol y SDZ-RAD (como se describe en la patente de EE.UU n° 6.331.547).

Los fármacos inmunomoduladores adecuados para ser incluidos en las composiciones farmacéuticas inmunomoduladoras sinérgicas o preparaciones combinadas de esta invención se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en acemanano, amiprilosa, bucillamina, dimepranol, ditiocarb sodio, imiquimod, inosina pranobex, interferon- β , interferon- γ , lentinana, levamisola, lisofilina, pidotimod, romurtida, platonina, procodazol, propagermanio, timomodulina, timopentina y ubenimex.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de esta invención contra la inmunosupresión o inmunomodulación se puede determinar fácilmente por medio de uno o más ensayos de activación de linfocitos. Habitualmente la activación se mide a través de la proliferación de linfocitos. La inhibición de la proliferación por tanto significa siempre una inmunosupresión bajo las condiciones experimentales aplicadas. Existen diferentes estímulos para la activación de linfocitos, en particular los puntos a) cocultivo de linfocitos de diferentes especies (reacción de linfocitos mixtos, en lo sucesivo denominada MLR) en un denominado ensayo de cultivo de linfocitos mixtos: los linfocitos que expresan antígenos diferentes menores y mayores del tipo HLA-DR (= aloantígenos) se activan unos a otros de forma no específica; b) un ensayo de CD3 en el que hay una activación de los linfocitos T a través de un anticuerpo añadido de forma exógena (OKT3). Este anticuerpo reacciona contra una molécula de CD3 ubicada en la membrana de linfocitos que tiene una función coestimuladora. La interacción entre OKT3 y CD3 da lugar a la activación de células T que tiene lugar a través del sistema de Ca^{2+} /calmodulina/calcineurina y puede ser inhibido, por ejemplo, mediante ciclosporina A (en lo sucesivo denominada CyA); y c) un ensayo de CD28 en el que la activación específica del linfocito T tiene lugar a través de un anticuerpo añadido de forma exógena contra una molécula de CD28 que está ubicada también en la membrana de linfocitos y suministra fuertes señales coestimuladoras. Esta activación es dependiente de Ca^{2+} y, por tanto, no puede ser inhibida por CyA. La determinación de la actividad inmunosupresora o inmunomoduladora de los derivados de purina de esta invención, así como las combinaciones sinérgicas que las comprenden, se basa preferente en la determinación la activación de uno o más, preferentemente al menos tres linfocitos en ensayos *in vitro*, que incluyen preferentemente al menos uno del ensayo MLR, ensayo CD2 y ensayo CD28 anteriormente citados. Preferentemente, la activación de linfocitos en ensayos *in vitro* usados incluye al menos dos ensayos para dos agrupaciones diferentes de diferenciación que pertenecen, preferentemente, al mismo tipo general de estas agrupaciones y, más preferentemente, que pertenecen a proteínas de transmembrana de tipo I. Opcionalmente, la determinación de la actividad inmunosupresora o inmunomoduladora se puede realizar sobre la base de otra activación de linfocitos en ensayos *in vitro*, por ejemplo, realizando un ejemplo TNF- α o un ensayo de IL-1 o un ensayo de IL-6 o un ensayo de IL-10 o un ensayo de IL-12 o un ensayo para una agrupación de diferenciación perteneciente a un tipo general adicional de estas agrupación y, más preferentemente, perteneciente a proteínas de transmembrana de tipo II como, pero sin limitación, a CD69, CD71 o CD134.

El efecto sinérgico puede ser evaluado mediante el método de ensayo del efecto mediano descrito con anterioridad en la presente memoria descriptiva. Estos ensayos, según la práctica convencional en la técnica, pueden implicar, por ejemplo, el uso de una instalación como un citómetro de flujo, que sea capaz de separar y clasificar un cierto número de subcategorías de células al final del análisis, antes de que estas tandas purificadas puedan ser adicionalmente analizadas.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas de esta invención en la prevención o tratamiento del rechazo de trasplantes se puede determinar fácilmente por medio de uno o más ensayos de activación de leucocitos realizados en un ensayo de sangre completa (en lo sucesivo denominado WBA) descritos, por ejemplo, por Lin *et al.* en la publicación *Transplantation* (1997) 63:1734-1738. El WBA usado en la presente memoria descriptiva es un ensayo de linfoproliferación realizado *in vitro* usando linfocitos presentes en la sangre completa, tomada de animales a los que previamente se les proporcionó el derivado de purina de esta invención y, opcionalmente, otro fármaco inmunosupresor, *in vivo*. Por tanto, este ensayo refleja el efecto *in vivo* de sustancias al ser valoradas mediante un ensayo de lectura *in vitro*. El efecto sinérgico puede ser evaluado mediante el método del ensayo del efecto mediano descrito con anterioridad en la presente memoria descriptiva. Están disponibles también diversos modelos de tras-

plantes de órganos en animales, que están fuertemente influenciados por diferentes inmunogenicidades, dependiendo de la especie del donante y receptor usados y dependiendo de la naturaleza del órgano trasplantado. La composición farmacéutica o preparación combinada con actividad sinérgica contra la inmunosupresión o inmunomodulación según esta invención puede contener el derivado de purina de esta invención, incluidas las representadas por las fórmulas estructurales III o IV, dentro de una amplia gama de contenidos, dependiendo del uso contemplado y el efecto esperado de la preparación. Normalmente, el contenido de derivado de purina en la preparación combinada está en el intervalo de 0,1 a 99,9% en peso, preferentemente de 1 a 99% en peso, más preferentemente de aproximadamente 5 a 95% en peso.

Los trastornos autoinmunes que van a ser prevenidos o tratados mediante las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de esta invención incluyen:

- enfermedades autoinmunes sistémicas como, pero sin limitación, lupus eritematoso, psoriasis, vasculitis, polimiositis, escleroderma, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; trastornos endocrinos autoinmunes como tiroiditis; y

- enfermedades autoinmunes específicas de órganos como, pero sin limitación, enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, síndrome Goodpasture, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia grave, glomerulonefritis e infertilidad espontánea.

Los rechazos de trasplantes que van a ser prevenidos o tratados mediante las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de esta invención incluyen el rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos) como, pero sin limitación, la enfermedad de reacción de hospedante frente a injerto. El término "órgano", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, en particular seres humanos como, pero sin limitación, riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojos (vítreos), corazón, válvulas cardíacas, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, piel, músculos, hueso, intestino o estómago. El término "rechazo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa todas las reacciones del cuerpo del receptor o el órgano trasplantado que conducen finalmente a la muerte de células o tejidos en el órgano trasplantado o afectan adversamente a la capacidad y viabilidad funcional del órgano trasplantado del receptor. En particular, estos significan reacciones de rechazo agudas y crónicas. También se incluye en esta invención la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de células y xenotrasplante. El obstáculo principal del xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T, responsables del rechazo de aloinjertos, se activa el sistema inmune innato, especialmente los linfocitos B independientes de T y los macrófagos. Esto provoca dos tipos de rechazo agudo grave y temprano denominados rechazo hiperagudo y rechazo vascular, respectivamente. La presente invención aborda el problema de que los fármacos inmunosupresores convencionales como la ciclosporina A son ineficaces en el xenotrasplante. La capacidad de los compuestos de esta invención para suprimir la producción de xenoanticuerpos independientes de T, así como la activación de macrófagos, puede ser evaluada en la capacidad para prevenir el rechazo de xenoinjertos en ratones atímicos deficientes en T, que reciben injertos de corazón de hámster xenogénicos.

La expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria descriptiva en relación con las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas, significa cualquier material o sustancia que con el principio activo, es decir, el derivado de purina de esta invención, que incluye los representados por la fórmula estructural III o IV y, opcionalmente, el inmunosupresor o inmunomodulador, puede ser formulado con el fin de facilitar su aplicación o diseminación en el lugar que va a ser tratado, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manejo sin perjuicio de su eficacia. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de esta invención pueden ser usadas adecuadamente en forma de concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos finos, pulverizaciones, aerosoles, granulados o polvos. Los vehículos farmacéuticos adecuados para ser usados en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la técnica. No hay restricción particular alguna en cuanto a sus selección en la presente invención aunque, debido a la solubilidad habitualmente baja o muy baja en agua de los derivados de purina de esta invención, se prestará especial atención a la selección de combinaciones de vehículos adecuadas que puedan ayudar a formularlas apropiadamente considerando el perfil de liberación en el tiempo esperado. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen aditivos como agentes humectantes, agentes dispersantes, pegamentos, adhesivos, agentes emulsionantes o tensioactivos, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico o clorobutanol), agentes isotónicos (por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio) y similares, con la condición de que los mismos sean congruentes con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no creen un deterioro permanente a mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas de cualquier manera conocida, por ejemplo, mezclando homogéneamente, disolviendo, liofilizando, secando por aspersión, revistiendo y/o triturando los ingredientes activos, en un procedimiento en una etapa o multietapas, con el material portador seleccionado y, cuando sea apropiado, los demás aditivos como agentes tensioactivos, que puede ser preparado mediante micronebulización.

zación, por ejemplo, con el fin de obtenerlos en la forma de microesferas que tienen habitualmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , a saber, para la fabricación de microcápsulas para liberación controlada o sostenida del(os) ingrediente(s) biológicamente activo(s). Los agentes tensioactivos adecuados para ser usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio sin sustituir o sustituido y ácidos grasos superiores ($\text{C}_{10}\text{-C}_{22}$), por ejemplo, sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico o de mezclas de ácidos grasos naturales que pueden ser obtenidos a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de poli(ácidos acrílicos); sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están habitualmente en la forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio sin sustituir o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos a partir de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácidos sulfúrico o sulfónico (como lauril-sulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcoholes grasos/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados adecuados contienen preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina de ácido dodecibenceno-sulfónico o ácido dibutilnaftaleno-sulfónico o un producto de condensación de ácido naftaleno-sulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonil-fenol con óxido de etileno y/o propileno o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para estos fines son los fosfolípidos naturales (procedentes de células animales o vegetales) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoil-fosfatidilcolina y sus mezclas. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, como poliglicol y derivados de éteres de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilfenoles, conteniendo preferentemente dichos derivados de 3 a 10 grupos de glicol-éter y de 8 a 20 átomos en el resto hidrocarbonado (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquílico del alquilfenol. Otros tensioactivos no iónicos son aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiamino-polipropilenglicol que contiene de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquílica, aductos que contienen de 20 a 250 grupos de etilenglicol-éter y/o de 10 a 100 grupos de propilenglicol-éter. Estos compuestos contienen habitualmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de poli(óxidos propileno/polietileno), tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos y polietileno-sorbitán (como trioleato de polioxietileno-sorbitán), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol son también tensioactivos no iónicos adecuados. Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferentemente haluros, que tienen cuatro radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo, sales de amonio cuaternario que contienen como sustituyente en N al menos un radical de $\text{C}_8\text{-C}_{22}$ (por ejemplo, cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo, bencilo y/o hidroxilo-alquilo C_{1-4} sin sustituir a halogenados. Una descripción más detallada de agentes tensioactivos adecuados para estos fines se puede encontrar, en las publicaciones "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2ª ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y en la "Encyclopaedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981). Pueden ser incluidos agentes formadores de estructuras, espesantes o formadores de geles en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la invención. Estos agentes adecuados son, en particular, ácido silícico altamente dispersado, como el producto disponible en el comercio bajo la marca registrada Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquilamonio de montmorillonitas (por ejemplo, productos disponibles en el comercio bajo la marca registrada Bentone) en los que cada uno de los grupos alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono; alcohol cetoestearílico y productos de aceite de ricino modificados (por ejemplo, el producto disponible en el comercio bajo la marca registrada Antisettle).

Los agentes gelificantes que pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares; gomas naturales como goma arábica, goma de xantano, algarrobbillo, goma guar y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos como carbómeros y sus mezclas. La gelatina y las celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Otros excipientes opcionales que pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención incluyen aditivos como óxido de magnesio; colorantes azoicos; pigmentos orgánicos e inorgánicos como dióxido de titanio; absorbedores UV; estabilizadores; agentes desodorantes; mejoradores de la viscosidad; antioxidantes como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares, y sus mezclas; conservantes como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, galato de propilo, alcohol bencílico, metil-parabén, propil-parabén y similares; agentes secuestrantes como ácido etilendiamino-tetraacético; agentes para dar sabor como vanillina, natural; tampones como ácido cítrico y ácido acético; agentes diluyentes o estructurantes como silicatos, tierra de diatomeas, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes densificantes como sales de magnesio; y sus mezclas. Pueden ser incluidos ingredientes adicionales con el

fin de controlar la duración de la acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones y preparaciones combinadas de la invención. Por tanto, se pueden conseguir composiciones de liberación controladas seleccionando vehículos polímeros apropiados como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación de fármaco y la duración de la acción se pueden controlar también incorporando el ingrediente activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas de una sustancia polímero como hidrogeles, poli(ácido láctico), hidroximetilcelulosa, poli(metacrilato de metilo) y los otros polímeros anteriormente descritos. Estos métodos incluyen sistemas de suministro de fármacos coloidales que incluyen, pero sin limitación, liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etcétera. Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de la invención puede requerir también revestimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas esterilizadas y polvos esterilizados para la preparación extemporánea de las mismas. Los vehículos típicos para estos fines incluyen, por lo tanto, tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes complejantes como ciclodextrinas y similares, y sus mezclas.

Se pueden usar también otros modos de administración local de fármacos. Por ejemplo, el agente activo seleccionado puede ser administrado por medio de inyección intracavernosa o puede ser administrado por vía tópica en un ungüento, gel o similar o vía transdermal, incluida la transescrotal, usando un sistema convencional de suministro de fármacos trasdermales. La inyección intracavernosa se puede llevar a cabo mediante el uso de una jeringuilla o cualquier otro dispositivo adecuado. Un ejemplo de una jeringuilla hipodérmica útil en la presente invención se describe en la patente de EE.UU n° 4.127.118, siendo hecha la inyección sobre la parte posterior del pene mediante la colocación de la aguja en el lado de cada vena dorsal e insertándola profundamente en el cuerpo cavernoso.

Como en el caso de las preparaciones combinadas, incluido el derivado de purina de esta invención y un inmunosupresor o inmunomodulador, ambos ingredientes no llevan a cabo necesariamente su efecto terapéutico sinérgico directamente al mismo tiempo en el paciente que va a ser tratado, dicha preparación combinada puede estar en la forma de un estuche de ensayo médico o envase que contiene los dos ingredientes en forma separada pero contigua. En este último contexto, cada ingrediente puede ser formulado por lo tanto en una forma adecuada para una vía de administración diferente de la del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral mientras que el otro está en la forma de una ampolla para una inyección intravenosa o un aerosol.

La presente invención se refiere adicionalmente a un método para prevenir o tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos inmunes y autoinmunes, rechazos de trasplantes, en un paciente, preferentemente un paciente, más preferentemente un ser humano. El método de esta invención consiste en administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un derivado de purina de esta invención, que incluye los representados por la fórmula estructural III o IV, opcionalmente junto con una cantidad eficaz de otro inmunosupresor o inmunomodulador o fármaco neoplástico o agente antiviral o inhibidor de fosfodiesterasa-4, o una composición farmacéutica que comprende los mismos, como se describió anteriormente de forma detallada. La cantidad eficaz está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 20 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a 5 mg por día por kg de peso corporal para seres humanos. Dependiendo del estado patológico que va a ser tratado y del estado del paciente, dicha cantidad eficaz se puede dividir en varias subunidades por día o puede ser administrada a intervalos de más de un día. El paciente que va a ser tratado puede ser cualquier animal de sangre caliente, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que padece dicho estado patológico.

Los compuestos preferidos de la presente invención son no sedantes. Dicho de otro modo, una dosis de estos compuestos que es el doble de la dosis mínima suficiente para proporcionar una analgesia en un modelo en animal para determinar el alivio del dolor provoca solamente una sedación transitoria (es decir, que dura no más de la mitad del tiempo que dura el alivio del dolor) o preferentemente ninguna sedación significativa en el ensayo modelo de animal de sedación (usando el método descrito por Fitzgerald *et al.* en la publicación Toxicology (1988) 49:433-9). Preferentemente, una dosis que es cinco veces la dosis mínima suficiente para proporcionar analgesia no produce una sedación estadísticamente significativa. Más preferentemente, un compuesto proporcionado en la presente invención no produce sedación a dosis intravenosas de menos de 10 mg/kg por día a dosis orales de menos de 30 mg/kg por día. Si se desea, los compuestos proporcionados en la presente invención pueden ser evaluados en cuanto a la toxicidad (un compuesto preferido es no tóxico cuando es administrada una cantidad inmunomoduladora o una cantidad antiproliferativa de células a un sujeto) y/o a efectos secundarios (un compuesto preferido produce efectos secundarios comparables al placebo cuando es administrada una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto. La toxicidad y los efectos secundarios pueden ser valorados usando cualquier método convencional. En general, la expresión "no tóxico", como se usa en la presente memoria descriptiva, debe entenderse como una referencia a cualquier sustancia que, en cumplimiento de los criterios establecidos, es susceptible de ser aprobada por la Administración Federal de Fármacos de los Estados Unidos para una administración a mamíferos, preferentemente seres humanos. La toxicidad puede ser evaluada también usando ensayos que incluyen ensayos de mutación inversa bacteriana, como un ensayo de Ames, así como ensayos convencional de teratogenicidad y tumorigenicidad. Preferentemente, la administración de los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva en intervalos de dosis terapéuticas descritas con anterioridad no da lugar a una prolongación de intervalos cardiacos QT (por ejemplo, según se determina mediante electrocardiografía en cobayas, cerdos enanos o perros). Cuando se admi-

nistran diariamente, estas dosis no provocan tampoco un agrandamiento hepático que dé lugar a un aumento de la relación de hígado a peso corporal de más de 50% sobre testigos coincidentes en roedores de laboratorio (por ejemplo, ratones o ratas). Estas dosis tampoco provocan preferentemente un agrandamiento hepático que dé lugar a un aumento de la relación en peso de hígado a cuerpo de más de 10% sobre testigos no tratados coincidentes en perros u otros mamíferos no roedores. Los compuestos preferidos de la presente invención tampoco favorecen una liberación sustancial de enzimas hepáticas a partir de hepatocitos *in vivo*, es decir, las dosis terapéuticas no elevan los niveles en suero de estas enzimas en más de 50% sobre testigos no tratados coincidentes *in vivo* en roedores de laboratorio. Otra realización de esta invención incluye las diversas formas precursoras o “profármacos” de los compuestos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención en la forma de una especie química que en sí misma no sea biológicamente activa de forma significativa, pero que cuando es suministrada al cuerpo de un ser humano o un mamífero superior, experimentará una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, entre otros, las enzimas presentes en el estómago o en el suero sanguíneo, teniendo el efecto dicha reacción química de liberar un compuesto como se define en la presente memoria descriptiva. El término “profármaco” o “pro-fármaco” se refiere por tanto a estas especies que son convertidas *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo.

Los profármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo, los ésteres son formas de profármacos comunes no limitativas. Sin embargo, en el presente caso, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en la que un enlace covalente es escindido mediante la acción de una enzima presente en el lugar diana. Por ejemplo, un enlace covalente C–C puede ser selectivamente escindido por una o más enzimas en dicho lugar diana y, por lo tanto, puede ser usado un profármaco en una forma distinta de un precursor fácilmente hidrolizable, entre otros, un éster, una amida y similares.

Para los fines de la presente invención, la expresión “profármaco terapéuticamente adecuado” se define en la presente memoria descriptiva como un compuesto modificado de forma que sea transformado *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea por medio de una transformación única o múltiples transformaciones biológicas, cuando está en contacto con los tejidos de seres humanos o mamíferos a los que ha sido administrado el profármaco, y sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas y consiguiendo el resultado terapéutico buscado. La presente invención se describirá adicionalmente en referencia a ciertas realizaciones y ejemplos más específicos, pero la presente invención no está limitada a los mismos. Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Definiciones

Cuando se describe los compuestos de la invención, los términos y expresiones usados deben ser concebidos de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto indique otra cosa.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término “alquilo C₁₋₇” significa radicales monovalentes de hidrocarburos acíclicos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropil (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (ter-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropoxi, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo y similares. Análogamente, el término “alquilo C₁₋₁₂” se refiere estos radicales que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, es decir, hasta e incluyendo dodecilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término “acilo” se refiere ampliamente a un sustituyente derivado de un ácido como un ácido monocarboxílico orgánico, un ácido carbónico, un ácido carbámico (que resulta en un sustituyente carbamoilo) o el tioácido o ácido imídico (que resulta en sustituyente carbamidoilo) correspondiente a dichos ácidos y el término “sulfonilo” se refiere a un sustituyente derivado de un ácido sulfónico orgánico, en que dichos ácidos comprenden un grupo alifático, aromático o heterocíclico en la molécula. En una realización más específica de la invención dicho grupo acilo, en el alcance de la definición anterior, se refiere a un grupo carbonilo (oxo) contiguo a un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico, siendo todos ellos como se define en la presente memoria descriptiva. Ejemplos adecuados de grupos acilo se pueden encontrar con posterioridad. En una realización más específica de la invención, dicho grupo “sulfonilo”, dentro del alcance de la definición anterior, se refiere a un grupo sulfonilo contiguo a un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico, siendo todos ellos como define en la presente memoria descriptiva.

Los grupos acilo y sulfonilo procedentes de ácidos monocarboxílicos alifáticos o cicloalifáticos o ácidos sulfónicos se denominan en la presente memoria descriptiva como grupos acilo y sulfonilo alifáticos o cicloalifáticos e incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- alcanilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares);
- cicloalcanilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, 1adamantanocarbonilo y similares);
- cicloalquilalcanilo (por ejemplo, ciclohexilacetilo, ciclopentilacetilo y similares);

- alquenoilo (por ejemplo, acrililo, metacrililo, crotonoilo y similares);
- alquiltioalcanoilo (por ejemplo, metiltioacetilo etiltioacetilo y similares);
- alcanosulfonilo (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo y similares);
- 5 - alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y similares);
- alquilcarbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo y similares);
- (Nalquil)tiocarbamoilo (por ejemplo, (Nmetil)tiocarbamoilo y similares);
- alquilcarbamidoilo (por ejemplo, metilcarbamidoilo y similares); y
- alcoxalilo (por ejemplo, metoxalilo etoxalilo propoxalilo y similares);
- 10 Los grupos acilo y sulfonilo pueden proceder también de ácidos monocarboxílicos aromáticos e incluyen, pero sin limitación los siguientes:
 - aroilo (por ejemplo, benzoilo, toluoilo, xiloilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares);
 - aralcanoilo (por ejemplo, fenilacetilo y similares);
 - aralquenoilo (por ejemplo, cinamoilo y similares);
 - 15 - ariloxialcanoilo (por ejemplo, fenoxiacetilo y similares);
 - ariltioalcanoilo (por ejemplo, feniltioacetilo y similares);
 - arilaminoalcanoilo (por ejemplo, N-fenilglicilo, y similares);
 - arilsulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, naftalenosulfonilo y similares);
 - ariloxicarbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares);
 - 20 - aralcoxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo y similares);
 - arilcarbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo y similares);
 - arilglioxiloilo (por ejemplo, fenilglioxiloilo y similares).
 - ariltiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo y similares); y
 - arilcarbamidoilo (por ejemplo, fenilcarbamidoilo y similares).
- 25 Los grupos acilo pueden proceder de un ácido monocarboxílico heterocíclico e incluyen, pero sin limitación, los siguientes:
 - heterocíclico-carbonilo, en que dicho grupo heterocíclico es como se define en la presente memoria descriptiva, preferentemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático o no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo, tiofenoilo, furoilo, pirrolocarbonilo, nicotinoilo y similares); y
 - 30 - heterocíclico-alcanoilo en que dicho grupo heterocíclico es como se define en la presente memoria descriptiva, preferentemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros aromático no aromático con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo, tiofenoacetilo, furilacetilo, imidazolilpropionilo, tetrazolilacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetilo y similares).
- 35 Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "tioacilo" se refiere a un grupo acilo como se define con anterioridad en la presente memoria descriptiva pero en el que el átomo de azufre sustituye al átomo de oxígeno del resto carbonilo (oxo).
- 40 Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "alquileo C₁₋₇" significa el radical hidrocarbonado divalente correspondiente al alquilo C₁₋₇ anteriormente definido, como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado mono- o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares o un radical monovalente de hidrocarburo saturado policíclico de C₇₋₁₀ que tiene de

7 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo saturado alifático (preferentemente alquilo C₁₋₇ como se definió anteriormente) al que ya está unido un cicloalquilo C₃₋₁₀ (como se definió anteriormente) como, pero sin limitación, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo y similares.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "cicloalquilenos C₃₋₁₀" significa el radical de hidrocarburo divalente correspondiente al ciclo alquilo C₃₋₁₀ anteriormente definido.

10 Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "arilo" indica cualquier radical de hidrocarburo monovalente aromático mono- o poli-cíclico que tiene de 6 a 30 átomos de carbono como, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantracilo, fluoroanteno, crisenilo, pirenilo, bifenilo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indaceno, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluidos radicales cicloalquilo benzo-C_{4-β} condensados (siendo estos últimos como se definen anteriormente) como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrido y nitro como, por ejemplo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo y similares.

20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, con respecto a un radical sustituyente como la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo de purina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo, y salvo que se establezca otra cosa, el término "homocíclico" significa un radical de hidrocarburo mono- o poli-cíclico, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado que tiene de 4 a 15 átomos de carbono, pero que no incluye ningún heteroátomo en dicho anillo; por ejemplo, dicha combinación de sustituyentes puede formar un radical alquilenos C₂₋₆ como tetrametileno, que se cicla con los átomos de carbono en ciertas posiciones del anillo de purina.

25 Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente (que incluye la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo de purina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo), y salvo que se establezca otra cosa, el término "heterocíclico" significa un radical de hidrocarburo mono- o poli-cíclico, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado monovalente que tiene de 2 a 15 átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, teniendo cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos (e incluyendo además opcionalmente uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo en la forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo o selenocarbonio y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillos, por ejemplo, en la forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), siendo independientemente cada uno de dichos heteroátomos entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, incluyendo también radicales en los que un anillo heterocíclico está condensado a uno o más anillos de hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, en forma de radicales heterocíclicos benzocondensados, dibenzocondensados y naftocondensados; y en esta definición están radicales heterocíclicos como, pero sin limitación, diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, triazolono, diazepinono, triazepinilo, triazepinono, tetrazepinono, benzoquinolino, benzotiazinilo, benzotiazinono, benzoxatiinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepine, benzodioxepinilo, benzoditiinilo, benzoxazocinilo, benzo- tiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxepinilo, benzoxatiazepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotia-diazepinilo, benzotriazepinilo, benzoxatiepinilo, benzotriazinono, benzoxazolinono, azetidino, azaspirodecilo, ditiaspirodecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hypoxantinilo, azahypo- xantinilo, bipirazinilo, biperidinilo, oxazolidinilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopirenilo, benzopiranono, benzofenazinilo, benzoquinolizino, dibenzo- carbazolilo, dibenzoacridinilo, dibenzofenazinilo, dibenzotiepinilo, dibenzoxepinilo, dibenzopiranono, dibenzoquinoxalinilo, dibenzotiazepinilo, dibencisoquinolino, tetraazaadamantilo, tiatetraazaadamantilo, oxauracilo, oxazinilo, dibenzotiofenilo, dibenzofuranilo, oxazolinilo, oxazolono, azaindolilo, azolonilo, tiazolinilo, tiazolonilo, tiazolidinilo, tiazanilo, pirimidono, tiopirimidono, tiamorfolinilo, azlactono, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolilo, naftotioxolilo, naftoxindolilo, nafto- triazolilo, naftopiranilo, oxabicycloheptilo, azabencimidazolilo, azacycloheptilo, azacyclooctilo, azacyclonono, azabicyclonono, tetrahidrofurilo, tetrahidropirauilo, tetrahidropirionilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidrotienilo y dióxido tereof, dihidrotienilo dióxido, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tioxanilo, tioxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopiranilo, tiopironilo, coumarinilo, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidinilo, xantinilo, dihidropiranilo, benzodihidrofurilo, benzotiopironilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranilo), fenopironilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofurilo, furoilo, hidantoinilo, dioxolanilo, dioxolilo, ditianilo, ditiinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofuturo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purinilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, piranilo, pironilo, benzopironilo, isobenzofuranilo, cromenilo, fenoxatiinilo, indolizino, quinolizino, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbolinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, imidazolino, imidazolidino, benzimidazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidino, piperazinilo, uridinilo, timidinilo, cytidinilo, aziridino, aziridinilo, diazirino, diaziridinilo, oxirano, oxaziridinilo, dioxirano, tiorano,

azetilo, dihidroazetilo, azetidino, oxetilo, oxetano, oxetanono, homopiperazino, homopiperidino, tietilo, tietano, diazabicyclooctilo, diazeto, diaziridinono, diaziridino, cromano, cromano, tiocromano, tiocromano, tiocromeno, benzofurano, bencisotiazolo, benzocarbazolilo, benzocromono, bencisoaloxazino, benzocoumarino, tiocoumarino, feno- metoxazino, fenoparoxazino, fentriazino, tiodiazino, tiodiazolo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazino (por ejemplo, ftalazino), ftalidilo, ftalimidino, ftalazonilo, aloxazino, dibenzopirono (es decir, xantonilo), xantonilo, isatilo, isopirazolo, isopirazolono, urazolo, urazino, uretino, uretidino, succinilo, succinimido, bencil-sultimilo, bencilsultamilo y similares, incluidas todas las posibles formas isómeras de los mismos, en que cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar además independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados entre el grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxi), acetal, amino, imino, oximino, alquioximino, aminoácido, ciano, éster o amida de ácido carboxílico, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, heterocíclico-amino, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alqueno C₃₋₇, alquino C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilalilo, arilalilo, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, heterocíclico-amino, heterocíclico sustituido arilamino, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrido, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo sustituido con heterocíclico, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o sus ésteres o tioésteres o amidas, ácidos tricarbónicos o sus ésteres o tioésteres o amidas; dependiendo del número de insaturaciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los radicales heterocíclicos se pueden subdividir en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilo") y radicales heterocíclicos no aromáticos. Cuando un heteroátomo en dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, este último puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo y alquilarilo. Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, los términos "alcoxi C₁₋₇", "ciclo alcoxi C₃₋₁₀", "ariloxi", "arilalquilo", "oxiheterocíclico", "tioalquilo C₁₋₇", "tiocicloalquilo C₃₋₁₀", "arilitio", "arilalquilitio" y "tioheterocíclico" se refieren a sustituyentes en los que un átomo de carbono de un radical alquilo C₁₋₇, respectivamente un radical cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, alquilarilo o heterocíclico (cada uno de ellos como se definen en la presente memoria descriptiva) está unido a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre divalente a través de un enlace sencillo como, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopropoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, isopen-toxi, ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiociclopropilo, tiociclo-butilo, tiociclopentilo, tiofenilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo, cresoxi y similares.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un átomo sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "halógeno" o "halo" significa cualquier átomo seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente y salvo que se establezca otra cosa, el término "haloalquilo C₁₋₇" significa un radical alquilo C₁₋₇ (como se definió anteriormente) en el que uno o más átomos de hidrógeno están independientemente sustituidos con uno o más halógenos (preferentemente flúor, cloro o bromo), como, pero sin limitación, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo y similares.

Como se usa en la presente memoria descriptiva para un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "alqueno C₂₋₇" indica un radical monovalente de hidrocarburo acíclico lineal o ramificado que tiene una o más insaturaciones etilénicas y que tiene de 2 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexeno, 2-hexeno, 2-hepteno, 1,3-butadieno, pentadieno, hexadieno, heptadieno, heptatrieno y similares, incluidos todos sus posibles isómeros.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "cicloalqueno C₃₋₁₀" significa un radical monovalente de hidrocarburo monocíclico, mono- o poliinsaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloheptatrieno, cicloocteno, ciclooctadieno y similares o un radical monovalente de hidrocarburo policíclico mono- o poliinsaturado de C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono como dicitopentadieno, fenchenilo (incluidas todas sus formas isómeras, como α -pinoleno), biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, ciclo-fenchenilo y similares.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término "alquino C₂₋₇" define radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más enlaces triples y opcionalmente al menos un enlace doble y que tienen de 2 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, acetileno, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 2-pentino, 1-pentino, 3-metil-2-butino, 3-hexino, 2-hexino, 1-penteno-4-ino, 3-penteno-1-ino, 1,3-hexadieno-1-ino y similares.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, los términos "arilalquilo", "arilalqueno" y "alquilo sustituido con heterocíclico" se refieren a un radical mo-

novalente de hidrocarburo alifático saturado o con insaturación etilénica (preferentemente un radical alquilo C₁₋₇ o alqueno C₂₋₇ como se definieron anteriormente) en el que ya está unido un radical arilo o heterocíclico (como se definieron anteriormente) a través de un átomo de carbono y en el que dicho radical alifático y/o dicho radical arilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluoro metilo y nitro, como, pero sin limitación, bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6- diclorobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-ter-butilbencilo, fenilpropilo, 1- naftilmetilo, feniletilo, 1-amino-2-feniletilo, 1-amino-2-[4-hidroxi- fenil]etilo, 1-amino-2-[indol-2-il]etilo, styriilo, piridilmetilo (including all isomers thereof), piridiletilo, 2-(2-piridil)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo, pirroliletilo, morfoliniletilo, imidazol-1-il-etilo, benzodioxolilmetilo y 2-furilmetilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, los términos “alquilarilo” y “heterocíclico sustituido con alquilo” se refieren a arilo o, respectivamente, un radical heterocíclico (como se definió anteriormente) al que están unidos uno o más radicales monovalentes de hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, preferentemente uno o más radicales alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ o cicloalquilo C₃₋₁₀ como se definieron anteriormente como, pero sin limitación, o-toluilo, m-toluilo, p-toluilo, 2,3-xililo, 2,4-xililo, 3,4- xililo, o-cumenilo, m-cumenilo, p-cumenilo, o-cimenilo, m-cymenilo, p-cymenilo, mesitilo, terc-butilfenilo, lutidinilo (i.e. dimetilpiridilo), 2-metilaziridinilo, metil- bencimidazolilo, metilbenzofuranilo, metilbenzotiazolilo, metilbenzotriazolilo, metilbenzoxazolilo y metilbenzselenzazolilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término “alcoxiarilo” se refiere a un radical arilo (como se definió anteriormente) al que están unido(s) uno o más radicales alcoxi C₁₋₇ como se definieron anteriormente, preferentemente uno o más radicales metoxi como, pero sin limitación, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, metoxinaftilo y similares.

Como se usan en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, los términos “alquilamino”, “cicloalquilamino”, “alquenilamino”, “cicloalquenilamino”, “arilamino”, “arilalquilamino”, “alquilamino sustituido con heterocíclico”, “arilamino sustituido con heterocíclico”, “aminoheterocíclico”, “hidroxialquilamino”, “mercaptoalquilamino” y “alquinilamino” significan, respectivamente, uno (por tanto amino monosustituido) o incluso dos (por tanto aminodisustituido) radical(es) alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₇, cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, arilaquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, arilo sustituido con heterocíclico, heterocíclico (con la condición, en este caso, de que el átomo de nitrógeno esté unido a un átomo de carbono del anillo heterocíclico), alquilo C₁₋₇ mono- o poli-hidroxilado, mono- o poli-mercapto-alquilo C₁₋₇ o alquinilo C₂₋₇ (cada uno de ellos como se definen en la presente memoria descriptiva, respectivamente, e incluida la presencia de sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitro) está(n) unido(s) a un átomo de nitrógeno a través de un enlace sencillo como, pero sin limitación, anilino, 2-bromoanilino, 4-bromoanilino, 2-cloroanilino, 3-cloroanilino, 4-cloroanilino, 3- cloro-4-metoxianilino, 5-cloro-2-metoxianilino, 2,3-dimetilanilino, 2,4-dimetilanilino, 2,5-dimetilanilino, 2,6-dimetilanilino, 3,4-dimetilanilino, 2- fluoroanilino, 3-fluoroanilino, 4-fluoroanilino, 3-fluoro-2-metoxianilino, 3-fluoro-4-metoxianilino, 2-fluoro-4-metilanilino, 2-fluoro-5-metilanilino, 3-fluoro-2- metilanilino, 3-fluoro-4-metilanilino, 4-fluoro-2-metilanilino, 5-fluoro-2- metilanilino, 2-iodoanilino, 3-iodoanilino, 4-iodoanilino, 2-metoxi-5-metilanilino, 4-metoxi-2-metilanilino, 5-metoxi-2-metilanilino, 2-etoxianilino, 3-etoxi- anilino, 4-etoxianilino, bencilamino, 2-metoxibencilamino, 3-metoxibencilamino, 4-metoxibencilamino, 2-fluorobencilamino, 3-fluorobencilamino, 4-fluoro- bencilamino, 2-clorobencilamino, 3-clorobencilamino, 4-clorobencilamino, 2-aminobencilamino, difenilmetilamino, α-naftilamino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, propenilamino, n- butilamino, ter-butilamino, dibutilamino, 1,2-diaminopropilo, 1,3-diaminopropilo, 1,4-diaminobutilo, 1,5-diaminopentilo, 1,6-diaminohexilo, morfolinometilamino, 4-morfolinoanilino, hidroximetilamino, β-hidroxietilamino y etinilamino; esta definición incluye también radicales aminodisustituidos mixtos en los que el átomo de nitrógeno está unido a dos de estos radicales pertenecientes a dos subclases diferentes de radicales, por ejemplo, un radical alquilo y un radical alqueno o dos radicales diferentes en el mismo subconjunto de radicales, por ejemplo, metiletilamino; entre radicales amino disustituidos, radicales amino simétricamente sustituidos son más fácilmente accesibles y, por tanto, son habitualmente preferidos desde un punto de vista de la facilidad de preparación.

Como se usan en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, los términos “éster de ácido (tio)carboxílico”, “tioéster de ácido (tio)carboxílico” y “amida de ácido (tio)carboxílico” se refieren a radicales en los que el grupo carboxilo o tiocarboxilo está unido al residuo hidrocarbonilo de un alcohol, un tiol, un poliol, un fenol, un tiofenol, una amina primaria o secundaria, una poliamina, un alminoalcohol o amoniaco, siendo seleccionado dicho residuo hidrocarbonilo entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino o alquinilamino (como se definieron anteriormente, respectivamente). Como se usa en la presente memoria descriptiva con respecto a un radical sustituyente, y salvo que se establezca otra cosa, el término “aminoácido” se refiere a un radical derivado de una molécula que tiene la fórmula química H₂N-CHR-COOH₁ en que R es el grupo lateral de átomos caracterizado por el tipo de aminoácido, dicha molécula puede ser una de los 20 aminoácidos que se producen de forma natural o cualquier ami-

noácido similar que no se produce de forma natural.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" se refiere a todas las formas isómeras diferentes posibles, así como todos los diastereómeros, enantiómeros y/o conformeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras, estando incluidas todas estas últimas dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se establezca otra cosa, el término "enantiómero" significa cada forma individual ópticamente activa de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiómero (determinado mediante métodos convencionales en la técnica) de al menos 80% (es decir, al menos 90% de un enantiómero y como máximo 10% del otro enantiómero), preferentemente al menos 90% y más preferentemente al menos 98%.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se establezca otra cosa, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formar mediante un derivado de purina de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico como, pero sin limitación, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

Generalidades

Para todas las reacciones, se usaron disolventes de calidad analítica. Todas las reacciones sensibles a la humedad se llevaron a cabo en instrumentos de cristal secados en estufa (135 °C). Los espectros ^1H y ^{13}C RMN se registraron en un dispositivo Bruker Advance 300 (^1H NMR: 300 MHz, ^{13}C NMR: 75 MHz), usando tetrametilsilano como patrón interno para los espectros de ^1H NMR y DMSO- d_6 (39,5 ppm) o CDCl_3 (77,2 ppm) para los espectros de ^{13}C NMR. Las abreviaturas usadas son: s= singlete, d= doblete, t= triplete, q= cuartete, m= multiplete, br s= señal ancha. Las constantes de acoplamiento se expresan en hercios. Los espectros de masas se obtuvieron con un espectrofotómetro de masas Finnigan LCQ advantage Max (atrapador de iones) de la entidad Thermo Finnigan, San Jose, CA, EE.UU. Las mediciones de masas exactas se realizaron en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolar (Q-tof-2, Micromass, Manchester, Reino Unido), equipado con una interfase de ionización por electropulverización convencional (ESI). Las muestras fueron infundidas en i-PrOH/ H_2O (1:1) a 3 $\mu\text{l}/\text{min}$. Los puntos de fusión se determinan en un aparato Barnstead IA 9200 y están sin corregir. Se usaron láminas de aluminio prerrevestidas (tarjetas de gel de sílice Fluka/TLC, 254 nm) para la TLC. La cromatografía de columna se realizó sobre gel de sílice ICN 63-200, 60 A.

Ejemplos 1-373: [suprimidos]

Ejemplo 374: Síntesis de 2,6-diamino-4-(N-piperazin-1-il)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2,6-diaminopirimidina (4,34 g, 30 mmol), piperazina (2,58 g, 30 mmol) y NaOH (1,2 g, 30 mmol) en agua (50 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el producto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS m/z (%): 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplos 375 - 381: Síntesis de análogos de 2,6-diamino-4-(N -acil-piperazin-1-il)-pirimidina

Procedimiento general

A una solución de de 2,6-diamino-4-(N-piperazin-1-il)pirimidina (residuo en bruto, +/- 30 mmol) y carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol) en dioxano/metanol (1:1; 100 ml), se añadió una solución del cloruro de ácido apropiado (36 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar bajo presión reducida, el residuo se volvió a poner en suspensión en agua (50 ml). El sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó sobre P_2O_5 , produciendo el compuesto del título con rendimientos entre 70-90% en 2 etapas.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 375: 2,6-diamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.

MS m/z (%): 363 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 376: 2,6-diamino-4-[(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de fenoxiacetilo.

MS *m/z* (%): 329 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 377: 2,6-diamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

5 Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 3-metoxibenzoilo.

MS *m/z* (%): 329 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 378: 2,6-diamino-4-[(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 2-tiofeno-acetilo.

MS *m/z* (%): 319 ([M+H]⁺, 100)

10 Ejemplo 379: 2,6-diamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 4-cloro-benzoilo.

MS *m/z* (%): 333 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 380: 2,6-diamino-4-[(4- α -toluenesulfonil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de α -toluenesulfonilo.

15 MS *m/z* (%): 349 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 381: 2,6-diamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando cloruro de 1-naftoil.

MS *m/z* (%): 349 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 382 - 388: Síntesis de análogos de 2,5,6-triamino-4-[(4-N-acil-)piperazin-1-il]pirimidina

20 Procedimiento general

A una suspensión de de 2,6-diamino-4-[4-acil-piperazin-1-il]pirimidina (10 mmol) y nitrito de sodio (0,86 g, 12,5 mmol) en una mezcla de agua/dioxano/metanol (4/2/1; 70 ml) se añadió ácido acético (1,5 g, 25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se formó un precipitado rosa indicando la formación del intermedio nitroso. A esta suspensión violeta se añadió solución de amoniaco al 30% en agua (75 mmol) y ditionito (25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C hasta que el color violeta desapareció completamente (aproximadamente 2 horas). Después de una concentración bajo presión reducida, el residuo se puso en suspensión en agua (50 ml). El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, produciendo el compuesto del título en forma de sólido blanco con rendimientos que variaron de 60 a 90%. Se prepararon los siguientes compuestos según este procedimiento:

30 Ejemplo 382: 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 378 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 383: 2,5,6-triamino-4-[(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 344 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 384: 2,5,6-triamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

35 MS *m/z* (%): 344 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 385: 2,5,6-triamino-4-[(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 334 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 386: 2,5,6-triamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 348 ([M+H]⁺, 100)

40

Ejemplo 387: 2,5,6-triamino-4-[(4- α -toluenesulfonyl)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 364 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 388: 2,5,6-triamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina

MS *m/z* (%): 378 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplos 389 - 407: Síntesis de análogos de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-substituted-9H-purina

Procedimiento general

10 Una suspensión de análogo de a 2,5,6-triamino-4-[4-acil-piperazin-1-il]pirimidina analogue (0.5 mmol) (0,5 mmol), un aldehído apropiado (0,5 mmol) y una gota de ácido acético en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual se formó un intermedio de base de Schiff. Seguidamente se añadió FeCl₃ (0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación 1:25), produciendo el compuesto del título puro.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 389: 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído, produciendo el compuesto del título puro con un rendimiento de 83%.

MS *m/z* (%): 482 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 390: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 3,4-dimetoxibenzaldehído produciendo el compuesto del título puro con un rendimiento de 57%.

MS *m/z* (%): 524 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 391: 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-bromobenzaldehído con un rendimiento de 74%.

25 MS *m/z* (%): 543 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 392: 1-(4-(2-amino-8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-clorobenzaldehído con un rendimiento de 60%.

MS *m/z* (%): 498 ([M+H]⁺, 100)

30 Ejemplo 393: 1-(4-(2-amino-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 3-clorobenzaldehído con un rendimiento de 67%.

MS *m/z* (%): 498 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 394: 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

35 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y p-trifluorometilbenzaldehído con un rendimiento de 63%.

MS *m/z* (%): 532 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 395: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

40 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y p-trifluorometoxibenzaldehído con un rendimiento de 61%.

MS *m/z* (%): 548 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 396: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-p-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y p-metilbenzaldehído con un rendimiento de 56%.

MS *m/z* (%): 478 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 397: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y butiraldehído con un rendimiento de 47%.

MS *m/z* (%): 430 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 398: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

10 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y ciclopropanecarboxaldehído, con un rendimiento de 78%.

MS *m/z* (%): 428 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 399: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-tert-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

15 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y trimetilacetaldehído con un rendimiento de 45%.

MS *m/z* (%): 444 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 400: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y acetaldehído con un rendimiento de 30%.

20 MS *m/z* (%): 402 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 401: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4-(4-fenoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 37%.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

25 Ejemplo 402: Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(3-metoxi-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 41%.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 403: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(tior)hen-2-il)etanona

30 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(2-tiofeno-acetil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 28%.

MS *m/z* (%): 438 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 404: Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona

35 Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 31%.

MS *m/z* (%): 452 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 405: Síntesis de 6-(4-(bencilsulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[4- α -toluenesulfonil]piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 21 %

40 MS *m/z* (%): 468 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 406: Síntesis de (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(naftalen-1-il)metanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 2,5,6-triamino-4-[(1-naftoil)piperazin-1-il]pirimidina y 4-fluorobenzaldehído con un rendimiento de 41%.

MS *m/z* (%): 468 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 407: 2-amino-6-hidroxi-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5,6-triamino-4-hidroxipirimidina disponible en el comercio (40 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (40 mmol), produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 60%.

MS *m/z* (%): 246 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 408 - 420: Síntesis de análogos de 2-amino-6-sustituido-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

10 Procedimiento general

A una solución de 2-amino-6-hidroxi-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0.4 mmol), un nucleófilo de nitrógeno (0,6 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 0,65 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida desapareció sobre TLC (4-8 horas). Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1:30), produciendo los compuestos del título puro.

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 408: 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-acetilpiperazina con un rendimiento de 63%.

20 MS *m/z* (%): 356 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 409: 8-(4-fluorofenil-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(tiazol-2-il)piperazina con un rendimiento de 63%.

MS *m/z* (%): 396 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 410: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(piperazin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona con un rendimiento de 45%.

MS *m/z* (%): 425 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 411: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona con un rendimiento de 45%.

MS *m/z* (%): 441 ([M+H]⁺, 100)

30 Ejemplo 412: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida con un rendimiento de 16%.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 413: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida con un rendimiento de 43%.

35 MS *m/z* (%): 461 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 414: 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(4-clorofenil)piperazina con un rendimiento de 58%.

MS *m/z* (%): 424 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 415: 8-(4-fluorofenil-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

40 Este compuesto se obtuvo a partir de 4-fluorofenilpiperazina con un rendimiento de 55%.

MS *m/z* (%): 408 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 416: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida con un rendimiento de 37%.

MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 417: 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-ilo -N-(tiazol-2-il)acetamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 2-(piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida con un rendimiento de 37%.

MS *m/z* (%): 454 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 418: 6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

10 Este compuesto se obtuvo a partir de 4-fluorobencilpiperazina produciendo el compuesto del título puro con un rendimiento de 36%.

MS *m/z* (%): 421 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 419: 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de 1-(piridin-4-il)piperazina produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 70%.

15 MS *m/z* (%): 391 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 420: 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina

Este compuesto se obtuvo a partir de homopiperazina, produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 92%.

MS *m/z* (%): 328 ([M+H]⁺, 100)

20 Ejemplo 421: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

25 A una solución de 2-amino-6-(homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0.2 mmol) en dioxano/metanol (1:1, 5 ml) se añadió carbonato de potasio (55 mg, 0,4 mmol) y una solución de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (60 mg, 0,24 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de una concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40), produciendo el compuesto del título puro (60 mg, 60%).

Ejemplo 422: Síntesis de 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepane-1-carboxamida

30 A una solución de de 2-amino-6-(N-homopiperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (0.2 mmol) en dioxano/metanol (1:1; 5 ml) se añadió isocianato de m-tolilo (0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40), produciendo el compuesto del título puro (60 mg, 65%).

Ejemplo 423: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

35 Una mezcla de 2,5,6-triamino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-pirimidina (1.3 g, 3.4 mmol), bicarbonato de sodio (1,68 g, 20 mmol) y disulfuro de carbono (2,5 ml, 40 mmol) en etanol/agua (1:2; 30 ml), se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el pH de la mezcla se ajustó a 5-6. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P2O5, produciendo el compuesto del título (1.0 g, 70 %).

MS *m/z* (%): 420 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplos 424 - 429: Síntesis de análogos de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-alkiltio-9H-purina

Procedimiento general.

40 A una solución de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-tiol-purina (0.24 mmol) y carbonato de potasio (0,5mmol) en DMF (5 ml) se añadió un haluro de alquilo apropiado (0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de una concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice (metanol/diclorometano 1:40) produciendo el compuesto del título puro en forma de un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según este procedimiento:

Ejemplo 424: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando yoduro de metilo con un rendimiento de 67%.

MS *m/z* (%): 434 ([M+H]⁺, 100)

5 Ejemplo 425: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó usando yoduro de propilo produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 65%.

MS *m/z* (%): 462 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 426: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(benciltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

10 Este compuesto se sintetizó usando bromuro de bencilo produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 63%.

MS *m/z* (%): 510 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 427: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(fenoltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

15 Este compuesto se sintetizó usando bromuro de fenotilo produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 67%.

MS *m/z* (%): 524 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 428: Síntesis de 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-metiltio-9H-purina usando yoduro de metilo, produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 97%.

20 MS *m/z* (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 429: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-tiol-9H-purina y yoduro de ciclopentilo, produciendo el compuesto del título con un rendimiento de 72%.

MS *m/z* (%): 488 ([M+H]⁺, 100)

25 Ejemplo 430: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

A una solución de 2-amino-6-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (48 mg, 0.1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (28 mg, 0,02 mmol) y yoduro de metilo (6 µl, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación de 1:50), produciendo el compuesto del título puro (40 mg, 80%).

30

MS *m/z* (%): 496 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 431: Síntesis de 1-(4-(2-amino-9-bencil-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento mencionado para el ejemplo 430, usando bromuro de bencilo en lugar de yodometano, produciendo el compuesto del título puro con un rendimiento de 68%.

35 MS *m/z* (%): 591 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 432: Síntesis de 2,6-diamino-4-tiometil-pirimidina

A una solución de sal de sulfato de 2,6-diamino-4-mercaptopirimidina sulfato salt (2 g, 10 mmol) en agua (20 ml) se añadió hidróxido de potasio (21 mmol, 1,17g) y yodometano (16 mmol, 977 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se formó un precipitado amarillo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto se usó para otras reacciones sin purificación adicional.

40

MS *m/z* (%): 157 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 433: Síntesis de 2,6-diamino-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina

5 A una suspensión de 2,6-diamino-4-tiometil-pirimidina (1,21 g, 7,75 mmol) en agua (17 ml) se añadió ácido acético (15 mmol, 888 μ l) y nitrito de sodio (9,3 mmol, 641 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se formó un precipitado rosa. La mezcla de reacción se puso en el frigorífico durante varias y el precipitado se separó por filtración, produciendo el compuesto del título.

Ejemplo 434: Síntesis de 2-amino-6-(4-fluorobenzoilamino)-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina

10 A una solución de 2,6-diamino-5-nitroso-4-tiometil-pirimidina (140 mg, 0,75 mmol) en THF (10 ml) se añadió trietilamina (0,98 mmol, 136 μ l) y cloruro de 4-fluorobenziloilo 0,83 mmol, 98 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se usó para otra reacción, sin purificación alguna.

Ejemplo 435: Síntesis de 2-amino-6-tiometil-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

15 El residuo en bruto, obtenido en el ejemplo 61, se volvió a disolver en o-xileno (10 ml) y se añadió trifenilfosfina (1,5 mmol, 393 mg). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 noche. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía rápida de gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que subía gradualmente desde 0,5% hasta 2% de metanol), produciendo el compuesto del título puro (60 mg).

MS m/z (%): 276 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 436: Síntesis de a mixture de 2-amino-6-metilsulfóxido-8-(4-fluorofenil)-9H-purina y 2-amino-6-metilsulfon-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

20 A una solución de 2-amino-6-tiometil-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (60 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (mCPBA, 0,66 mmol, 113 mg) a 0 °C. La temperatura de la reacción se aumentó gradualmente desde temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío produciendo una mezcla del correspondiente derivado de sulfóxido y sulfona, que se usaron como tales en la siguiente reacción:

Ejemplo 437: Síntesis de 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina

25 A una solución del residuo en bruto (obtenido en el ejemplo 63) en dioxano (10 ml) se añadió piperazina (1,1 mmol, 94 mg). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida sobre sílice, con metanol y diclorometano como fase móvil (en una relación que varió gradualmente de 5% a 6% de metanol siempre con solución de amoníaco acuoso al 0,5%), produciendo el compuesto del título puro (30 mg).

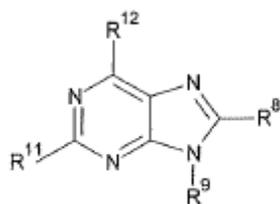
30 MS m/z (%): 314 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 438: Síntesis de 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona

35 A una solución de 2-amino-6-(N-piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina (30 mg, 0,0958 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,24 mmol, 40 μ l) y cloruro de hidrocinaoilo (0,12 mmol, 17 μ l). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que aumentó gradualmente desde 1% hasta 3% de metanol), produciendo el compuesto del título puro (70%, 28 mg).

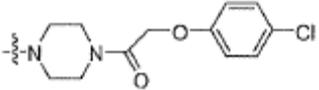
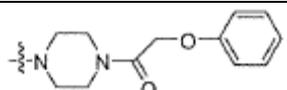
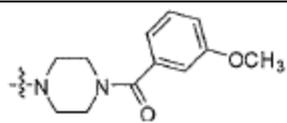
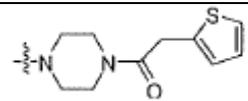
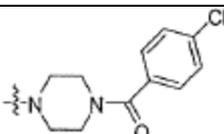
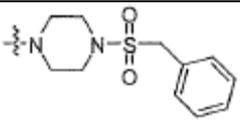
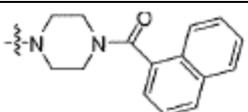
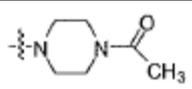
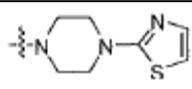
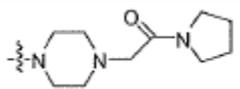
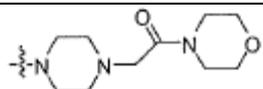
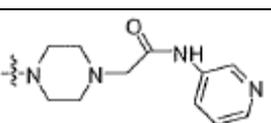
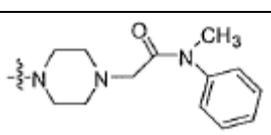
MS m/z (%): 446 ($[M+H]^+$, 100)

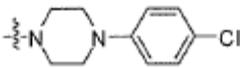
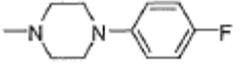
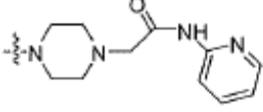
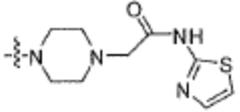
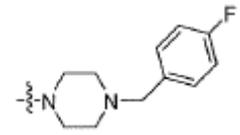
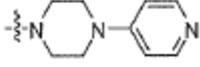
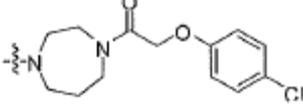
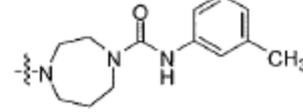
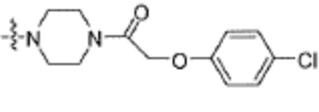
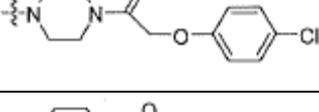
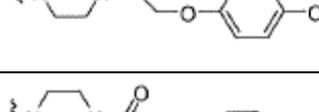
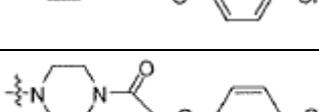
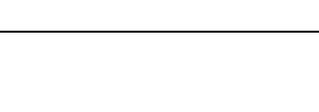
Purinas



III

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
389	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
390	H	NH ₂	3,4-dimetoxifenilo	
391	H	NH ₂	4-bromofenilo	
392	H	NH ₂	4-clorofenilo	
393	H	NH ₂	3-clorofenilo	
394	H	NH ₂	4-trifluorometilfenilo	
395	H	NH ₂	4-trifluorometoxifenil	
396	H	NH ₂	4-metilfenil	
397	H	NH ₂	propilo	
398	H	NH ₂	ciclopropilo	
399	H	NH ₂	terc-butilo	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
400	H	NH ₂	metilo	
401	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
402	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
403	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
404	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
405	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
406	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
408	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
409	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
410	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
411	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
412	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
413	H	NH ₂	4-fluorofenilo	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
414	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
415	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
416	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
417	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
418	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
419	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
421	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
422	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
423	H	NH ₂	SH	
424	H	NH ₂	SCH ₃	
425	H	NH ₂	SCH ₃	
426	H	NH ₂	SC ₃ H ₇	
427	H	NH ₂	SCH ₂ C ₆ H ₅	

Ejemplo	R ⁹	R ¹¹	R ⁸	R ¹²
428	H	NH ₂	SCH ₃	
429	H	NH ₂		
430	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
431	H	NH ₂	4-fluorofenilo	
438	H	NH ₂	4-fluorofenilo	

Ejemplo 447: ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR)

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) a partir de capas leucocitarias, obtenidas a partir de donantes de sangre sanos mediante centrifugación de gradiente de densidad en Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células en la superficie interfacial de Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se usaron como células "sensibles". Células RPMI 1788 (ATCC, n° CCL-156) se trataron con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se usaron como células "estimuladoras". Las células sensibles ($0,12 \times 10^6$), las células estimuladoras ($0,045 \times 10^6$) y compuestos (en diferentes concentraciones) se cultivaron conjuntamente durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) complementado con suero de ternera fetal al 10%, 100 U/ml de Geneticina (Gibco, LifeTechnologies, Reino Unido). Las células se cultivaron por triplicado en placas de cultivo de tejidos de microtitulación de 96 pocillos con fondo liso (TTP, Suiza). Después de 5 días, las células fueron pulsadas con 1 μ Ci de metil-³H-timidina (MP Biomedicals, EE.UU.), se recogieron 18 días después sobre papel de filtro de vidrio y se sometieron a recuento. Los valores de la proliferación se expresaron como recuentos por minuto (cpm) y se convirtieron en % de inhibición con respecto a un ensayo MLR en blanco (idéntico pero sin compuesto añadido). La IC₅₀ se determinó a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos derivados cada uno de la media de 2 experimentos. El valor de IC₅₀ representa la concentración más baja del derivado de purina (expresada en μ M) que dio lugar a una inhibición de 50% de la MLR. Los resultados se muestran en la tabla 1 para un cierto número de compuestos, usando los siguientes símbolos:

Tabla 1: Datos de MLR de ejemplos seleccionados

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
389	0,81	403	7,08	418	9,86
390	0,53	404	>10	419	>10
391	0,26	405	>10	421	3,71
392	0,54	406	6,4	422	1,18
393	0,66	408	>10	424	0,61
394	0,63	409	7,47	425	1,02
395	>10	410	>10	426	3,28
396	0,47	411	>10	427	>10
397	0,94	412	8,61	428	0,3

ES 2 665 277 T3

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
398	0,43	413	>10	429	0,51
399	6,31	414	3,87	430	0,36
400	0,45	415	4,16	431	>10
401	1,09	416	5,76	438	2,58
402	>10	417	>10		

tuido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (amino sustituido con acilo)alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, ω -cianoalquilo, éster de ácido ω -carboxílico-alquilo, halo-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en que el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, arilalquilitio, alquilitio sustituido con heterocíclico, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o sus ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas, ácido tiocarboxílico o sus ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y

- R¹¹ es amino;

- R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; halo-alquilo C₁₋₇; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; arilalquilitio; alquilitio sustituido con heterocíclico; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un separador alifático entre el anillo de purina y el sustituyente aromático o heterocíclico, en que dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀; y en que dicho separador alifático es una cadena alifática lineal o ramificada, saturada o insaturada, de 1 a 7 átomos de carbono que contiene opcionalmente una o más funciones, átomos o radicales independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, carbonilo hidroxilo, tiol, ciano o nitro;

- R⁷ y R⁹ se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, acil-sulfonilo y alquilo C₁₋₇, en que dicho alquilo C₁₋₇ contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, acetal, tioacetal, imino, oximino, alquiloimino, aminoácido, ciano, ácido (tio)carboxílico, éster o amida de ácido (tio)carboxílico, nitro, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterocíclico, arilamino sustituido con heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo y sulfonamido; en que el grupo acilo se refiere a un grupo carbonilo contiguo a un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico, o se selecciona entre el grupo que comprende alcanilo, cicloalcanilo, cicloalquilalcanilo, alquenoilo, alquilitioalcanilo, alcanosulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilo, alcoxalilo, aroilo, aralcanilo, aralquenoilo, ariloxialcanilo, ariltioalcanilo, arilaminoalcanilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, arilcarbamoilo, arilglioilo, ariltiocarbamoilo, arilcarbamoilo, heterocíclico-carbonilo, heterocíclico-alcanilo, en que dicho grupo heterocíclico es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo;

y/o una sal por adición farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0 y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amido, tioamido, sulfonilo, sulfínico, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con heterocíclico, alquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con tioacilo, alquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con tioamido, alquilo sustituido con carboxilato, alquilo sustituido con tiocarboxilato, (acilo sustituido con amino)-alquilo, heterocíclico, éster de ácido carboxílico, éster de ω -carboxílico-alquilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo; en que el resto arilo de cada uno de dichos radicales ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, ciano, alquilamino o cicloalquilamino.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en: 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-bromofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-p-tolil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-propil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-ciclopropil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-tert-butil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona; (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(4-clorofenil)metanona; 6-(4-(bencil sulfonil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; (4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)(naftalen-1-il)metanona; 1-(4-(2-amino-8-

- (4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)etanona; 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-fenilacetamida; 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida; 6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 8-(4-fluorofenil)-6-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-9H-purin-2-amina; 6-(1,4-diazepan-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-2-amina; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)-N-m-tolil-1,4-diazepane-1-carboxamida; 1-(4-(2-amino-8-tioxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(propiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(benciltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(fenotiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-9-metil-8-(metiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(ciclopentiltio)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9-metil-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-amino-9-bencil-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-amino-6-(piperazin-1-il)-8-(4-fluorofenil)-9H-purina y 1-(4-(2-amino-8-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para ser usado como una medicina.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para ser usado como una medicina para la prevención o el tratamiento de trastornos inmunes en un mamífero.
6. Un compuesto para ser usado según la reivindicación 5, en el que dicho trastorno inmune es un trastorno autoinmune o un trastorno inmune como consecuencia de un trasplante de órganos o células.
7. Un compuesto para ser usado según la reivindicación 5 o 6, en que dicho mamífero es un ser humano.
8. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende adicionalmente uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan entre el grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores y fármacos antineoplásticos.