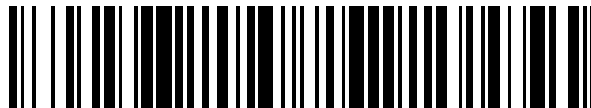


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 058**

51 Int. Cl.:

**C07D 321/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011** **E 15201482 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 3020712**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 688 058 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**

Método para preparar derivados de ciclopropano

**5 Campo de la invención**

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

**10 Antecedentes de la invención**

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

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

25 En la síntesis de análogos de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona descritos en la patente EP0649840, también se demostró que el uso de función difenilcetal más sólida elimina la necesidad de la sustitución del grupo protector de diol durante la síntesis. Sin embargo, establecer ese grupo protector requiere el uso de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) altamente tóxica y del difenildiazometano potencialmente explosivo.

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

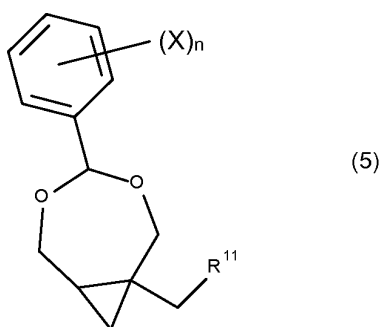
40 La síntesis formal de 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroxiometil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona, que implica la ciclopropanación intramolecular de un compuesto diazo insaturado derivado de D-ribosa como etapa clave, se describe por Gallos et al. en Tetr. Lett. 2001, 42, 7489.

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

50 **Sumario de la invención**

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

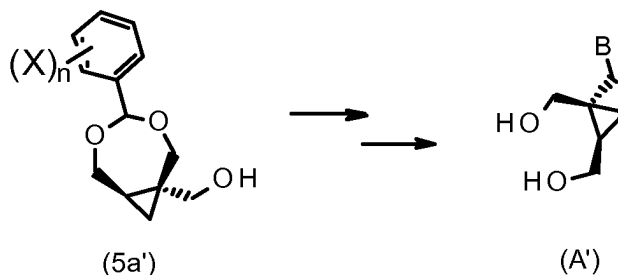
60



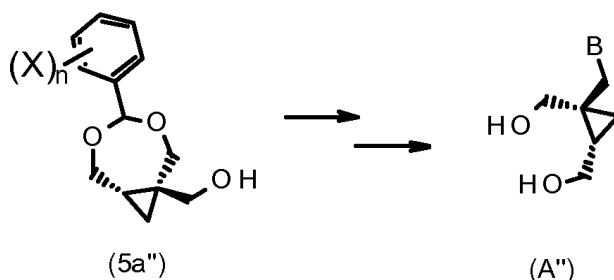
en la que n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino; y R<sup>11</sup> es hidroxilo.

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

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

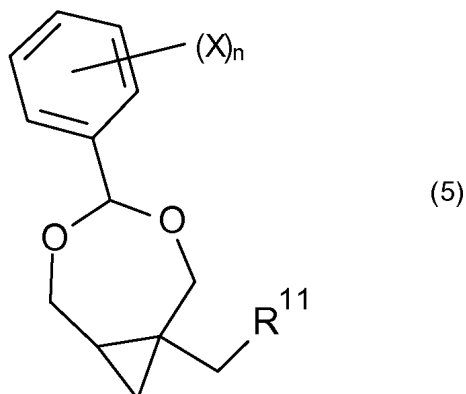


20 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se  
25 selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y  
R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;  
30 R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>.  
Adicionalmente, los compuestos de fórmula (5a'') pueden usarse en la síntesis de varios otros análogos 2-amino-9-[[[(1S,2R)-1,2-bis(hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona de fórmula (A''):

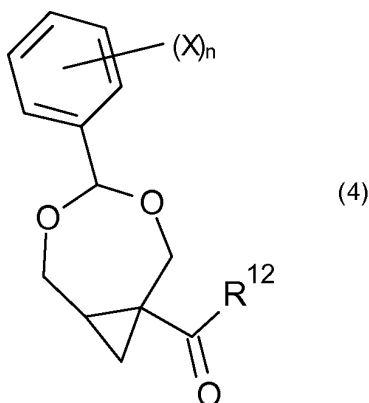


35 La solicitud describe un método para la preparación de un compuesto de fórmula (5) o un tautómero, racemato o

estereoisómero del mismo,



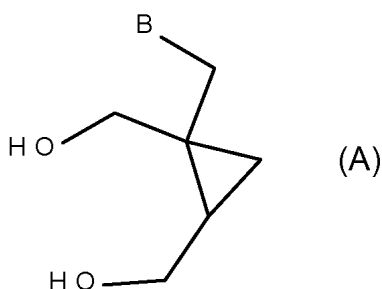
- 5 en la que n, X y R<sup>11</sup> tienen el mismo significado que el que se define en el presente documento, comprendiendo la etapa de transformar el resto -COR<sup>12</sup> de un compuesto de fórmula (4);



- 10 en la que R<sup>12</sup> es -OR<sup>3</sup> o amino y R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de un derivado de ciclopropano de fórmula (A)

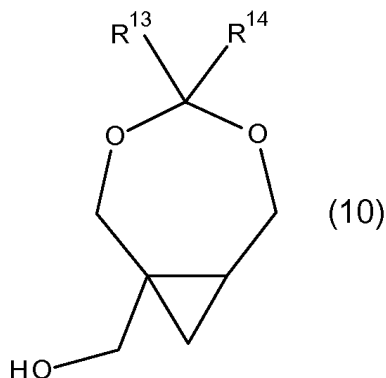
15



o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo,

- 20 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y
- 25 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>;
- 30 R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>

que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (10),



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

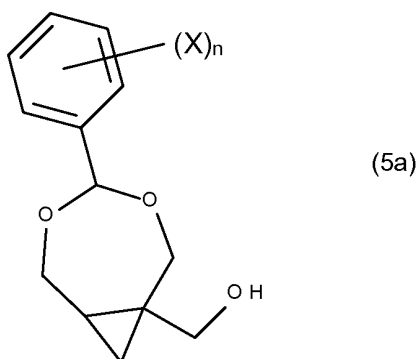
en la que H es hidrógeno,

en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo;

10 estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup>

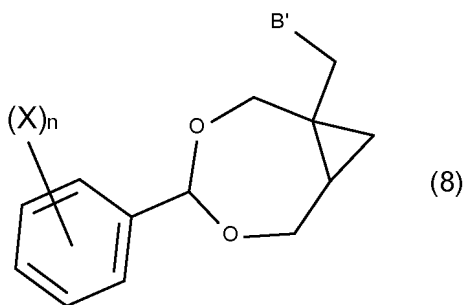
y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en la que dicho compuesto de fórmula (10) es un compuesto de fórmula (5a)



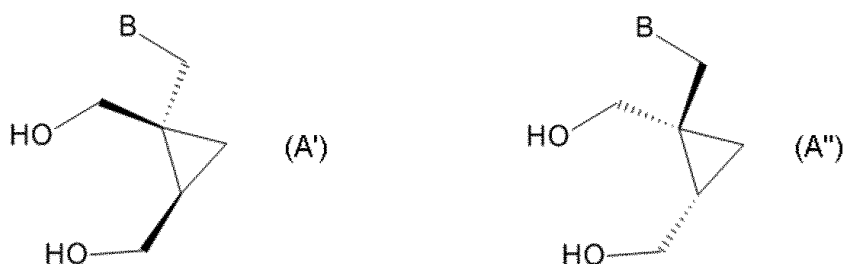
15 en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino;

20 comprendiendo además el método la etapa de hidrolizar o reducir un compuesto de fórmula (8), obtenido a través de la condensación de compuestos de fórmula (5a) con compuestos de fórmula B'-H;



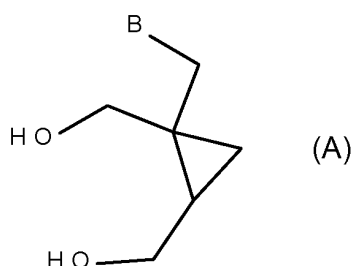
25 en la que n es un número entero de 0 a 5 y X es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino;

en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A'')



En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de un derivado de ciclopropano de fórmula (A)

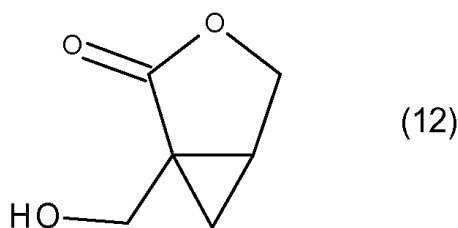
5



o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo,

- 10 en la que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; y
- 15 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>;
- 20 R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>

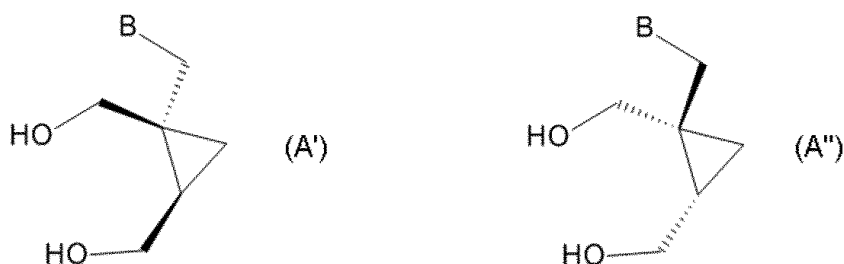
que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (12),



25

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

- en la que H es hidrógeno,
- 30 en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo; estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A'');



### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares pero la invención no está limitada a las mismas sino solo por las reivindicaciones. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no deben interpretarse como limitantes del alcance de la misma.

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

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

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

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

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

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

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

40 El término "alquilo  $C_{1-6}$ ", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula  $C_nH_{2n+1}$  en el que n es un número que varía de 1 a 6. En general, los grupos alquilo comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales, o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Cuando un subíndice se usa en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$  quiere decir un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y sus isómeros de cadena, hexilo y sus isómeros de cadena.

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

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

isómeros de cadena, 2-hexinilo y sus isómeros de cadena y similares.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "alquil C<sub>1-6</sub>arileno C<sub>6-10</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo arilo C<sub>6-10</sub> según se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un alquilo C<sub>1-6</sub> según se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquileo C<sub>3-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un birradical hidrocarbilo homocíclico saturado de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n-2</sub>. Los ejemplos no limitantes de cicloalquileo incluyen 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,1-ciclopentileno, o ciclohexileno. El término "aminoalquilo C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -R<sup>i</sup>NR<sup>k</sup>R' en el que R<sup>i</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub>, R<sup>k</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> según se define en el presente documento y R' es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> según se define en el presente documento.

El término "éter alquílico C<sub>1-6</sub>" también referido como "alcoxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno a dos R<sup>b</sup>, en el que R<sup>b</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> según se define a continuación.

El término "éter alquénico C<sub>2-6</sub>" también referido como "alqueno C<sub>1-6</sub>alqueno C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alqueno C<sub>1-6</sub> sustituido con uno a dos R<sup>e</sup>, en el que R<sup>e</sup> es alqueno C<sub>1-6</sub>.

"Halo" o "halógeno" es fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>", "arilsulfinilo C<sub>6-10</sub>" o "aril C<sub>6-10</sub>alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -S(O)R<sup>x</sup>, en el que R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> es metilsulfinilo.

El término "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>", "arilsulfonilo C<sub>6-10</sub>" o "aril C<sub>6-10</sub>alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -S(O)R<sup>y</sup>, en el que R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> es metilsulfonilo.

El término "alquiltio C<sub>1-6</sub>", "ariltio C<sub>6-10</sub>" o "aril C<sub>6-10</sub>alquiltio C<sub>1-6</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -SR<sup>w</sup>, en el que R<sup>w</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de alquiltio C<sub>1-6</sub> adecuados incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.



El término "alquilsulfonato C<sub>1-6</sub>", "arilsulfonato C<sub>6-10</sub>" o "haloalquilsulfonato C<sub>1-4</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo  $-S(=O)_2-O-R^v$ , en el que R<sup>v</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o haloalquilo C<sub>1-3</sub>, respectivamente. Un ejemplo de alquilsulfonato C<sub>1-6</sub> es metilsulfonato. Los ejemplos de haloalquilsulfonato C<sub>1-4</sub> son nonafluorobutansulfonato (nonaflato) y trifluorometansulfonato (triflato).

5 El término "alquilfosfonato C<sub>1-6</sub>" o "arilfosfonato C<sub>6-10</sub>", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo  $-OP(=O)(OR^l)(OR^u)$ , en el que R<sup>l</sup> y R<sup>u</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, respectivamente. Preferentemente, R<sup>l</sup> y R<sup>u</sup> son idénticos. Un ejemplo de alquilfosfonato C<sub>1-6</sub> es dietilfosfonato.

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

El término "amino" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a  $-NH_2$ .

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

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

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

35 Formas isómeras puras de dichos compuestos se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantiómeras o formas diastereómeras de la misma estructura molecular básica. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" o "quiralmente puro" se refiere a compuestos que tienen un exceso estereoisómero de al menos aproximadamente un 80 % (es decir al menos el 90 % de un isómero y como máximo un 10 % de los otros posibles isómeros), preferentemente al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 94 % y lo más preferentemente al menos el 97 %. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deberían entenderse de una forma similar, teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico, de la mezcla en cuestión. Consecuentemente, si una mezcla de enantiómeros se obtiene durante cualquiera de los siguientes métodos de preparación, se puede separar por cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral adecuada. Fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular derivados de celulosa o de amilosa. Polisacáridos comercialmente disponibles basados en fases estacionarias quirales son ChiralCel™ CA, OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ y OK y Chiralpak AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes apropiados o las fases móviles apropiadas para usar en combinación con dichas fases estacionarias quirales polisacáridicas son hexano y similares, modificadas con un alcohol tal como etanol, isopropanol y similares. Los términos *cis* y *trans* se usan en el presente documento de acuerdo con la nomenclatura de resúmenes químicos y se refiere a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia usando mientras métodos bien

conocidos tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X.

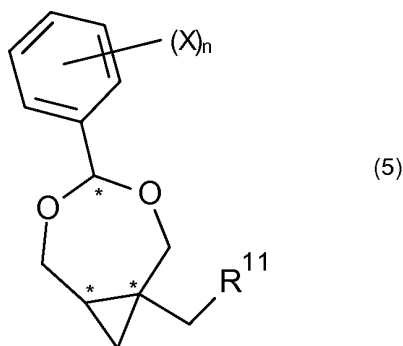
Los expertos en la materia también reconocen que los compuestos de la invención pueden existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo de, entre otras cosas, el pH de su entorno. Aunque las fórmulas estructurales proporcionadas en el presente documento representan el compuesto en uno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

Todos los documentos citados en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

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

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

Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (5):

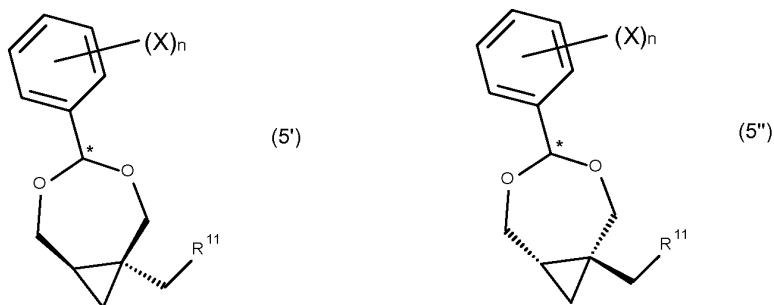


o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo, en el que n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino; y R<sup>11</sup> es hidroxilo o amino.

En realizaciones particulares, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En realizaciones preferidas, n es 0, 1 o 2, preferentemente 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0, 1 o 2, y X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino. En determinadas realizaciones, n es 0.

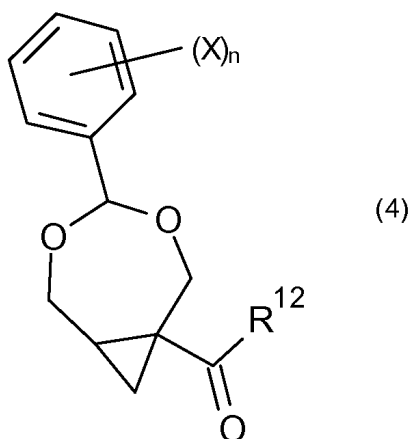
En la fórmula (5), "\*" indica un centro estereogénico. Estereoisómeros específicos (configuración R o configuración S) de los compuestos de fórmula (A) se refieren a enantiómeros resueltos de los compuestos para uno o más de estos centros estereogénicos particulares. En consecuencia el término "estereoisoméricamente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

En realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (5) descritos en el presente documento son estereoisoméricamente puros. Más particularmente se describen en el presente documento el compuesto de fórmula (5) es el compuesto de fórmula (5') o (5'')



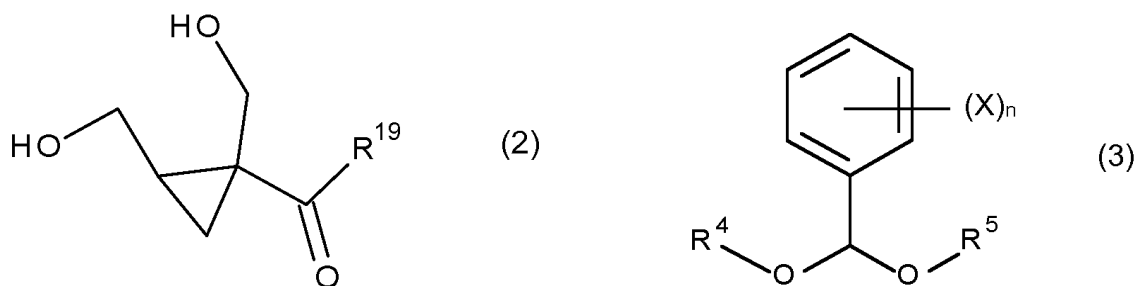
En la fórmula (5') y (5''), "\*" indica un centro estereogénico, que puede ser de estereoquímica R, S o RS.

- 5 También se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto de fórmula (5) o un tautómero, racemato o estereoisómero del mismo, que comprende la etapa de la transformación del resto  $-COR^{12}$  de un compuesto de fórmula (4) obteniendo así el compuesto de fórmula (5);

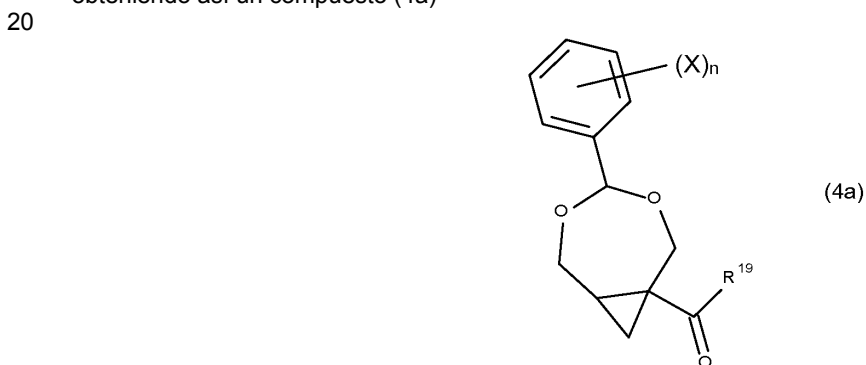


- 10 en el que  $R^{12}$  es  $-OR^3$  o amino y  $R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenos  $C_{1-6}$ , haloarilo  $C_{6-10}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o haloaril  $C_{6-10}$ alquilenos  $C_{1-6}$ .

- 15 En algunas realizaciones del método descrito en el presente documento, la preparación de dicho compuesto de fórmula (4) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3):

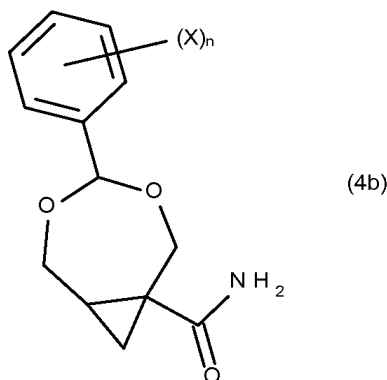


obteniendo así un compuesto (4a)



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

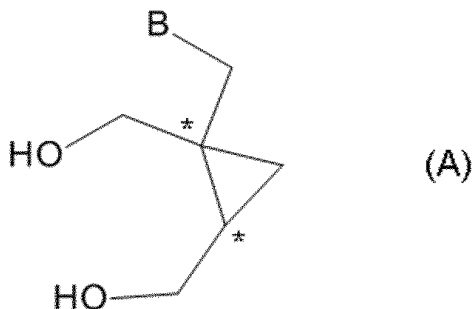
- 5 En una realización adicional del método descrito en el presente documento, el método comprende además la etapa de transformar el resto éster del compuesto (4a) en un resto amida, obteniendo así un compuesto de fórmula (4b)



- 10 en la que X y n tienen el mismo significado que se define anteriormente.

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

- 15 También se describe en el presente documento un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A):



- 20 o un tautómero, un racemato, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo,

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

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

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

- 35 En realizaciones particulares del método descrito en el presente documento,  $R^{18}$  se selecciona de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, terc-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, metilcarbonilo, bencilo y trifenilmetilo.

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

Los derivados de purinilo preferidos son adenilo, guanilo, 2-amino-6-cloropurinilo, 2-aminopurinilo, 2,6-

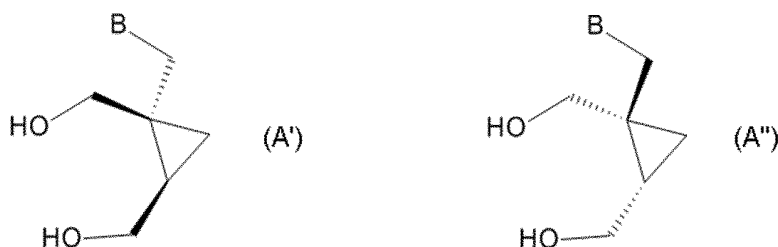
diaminopurinilo, xantilo o hipoxantilo. Derivados de pirimidinilo preferentes son timinilo, uracililo y citosinilo. En consecuencia, en realizaciones particulares, B se selecciona del grupo que comprende adenilo, guanilo, 2-amino-6-cloropurinilo, 2-aminopurinilo, 2,6-diaminopurinilo, xantilo o hipoxantilo,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

5 En determinadas realizaciones, B representa 2-amino-6-cloropurinilo o guanilo.

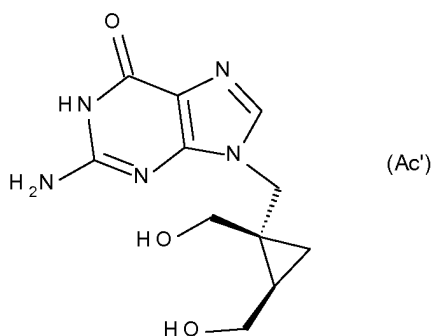
Los compuestos de la fórmula (A) pueden existir en ambas formas no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende compuesto (A) de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente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

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

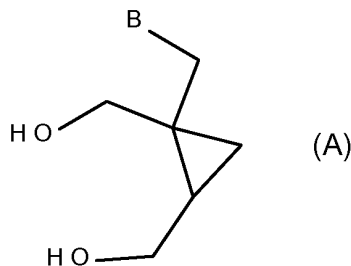
En realizaciones particulares del método descrito en el presente documento, los compuestos de fórmula (A) son estereoisoméricamente puros. En realizaciones más particulares, el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A''):



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



30 La presente invención abarca un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A),



o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo,

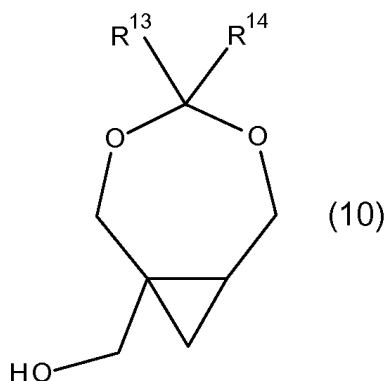
35 en el que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup> u OR<sup>7</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>7</sup> se

selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y

5 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;

10 que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (10),



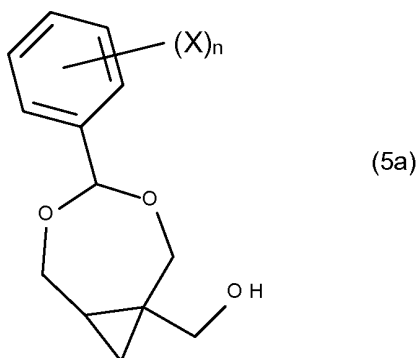
con un compuesto de fórmula B'-H en condiciones de Mitsunobu,

15 en la que H es hidrógeno,

en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo; estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

20

en la que dicho compuesto de fórmula (10) es un compuesto de fórmula (5a)

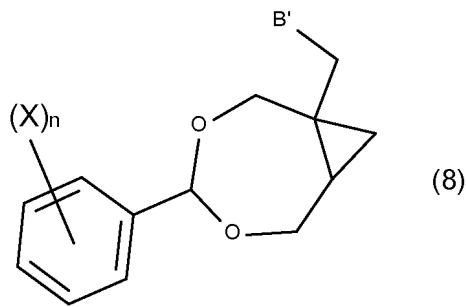


25

en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino;

30

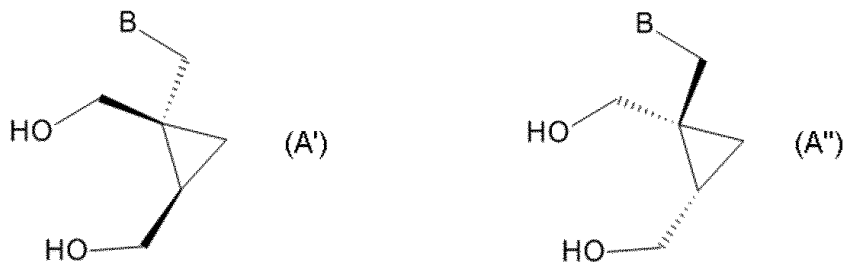
comprendiendo además el método la etapa de hidrolizar o reducir un compuesto de fórmula (8), obtenido a través de la condensación de compuestos de fórmula (5a) con compuestos de fórmula B'-H;



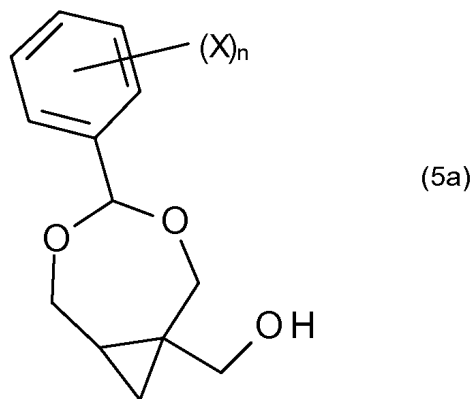
en la que n es un número entero de 0 a 5 y X es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino; y

5

en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A'')



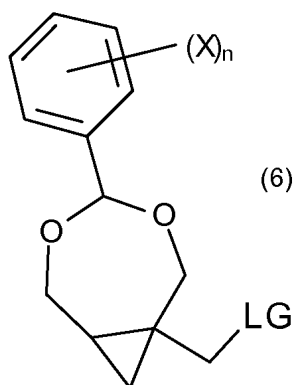
10 En los métodos de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (8) se prepara acoplado un compuesto de fórmula (5a) con un compuesto de fórmula B'-H,



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

En algunas realizaciones del método proporcionado en el presente documento, antes del compuesto de acoplamiento de fórmula (5a) con el compuesto B'-H, el resto hidroxilo del compuesto de fórmula (5) se transforma para obtener un compuesto de fórmula (6):

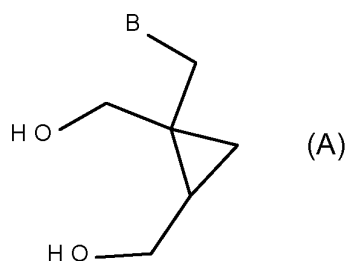
20



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

5

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



10 o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo,

en la que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y

15

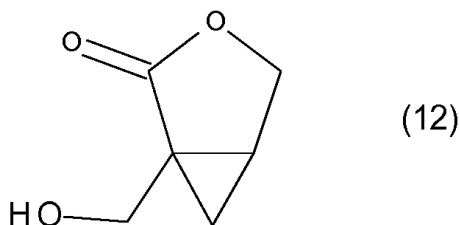
R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>;

20

R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>;

que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (12),

25



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

30

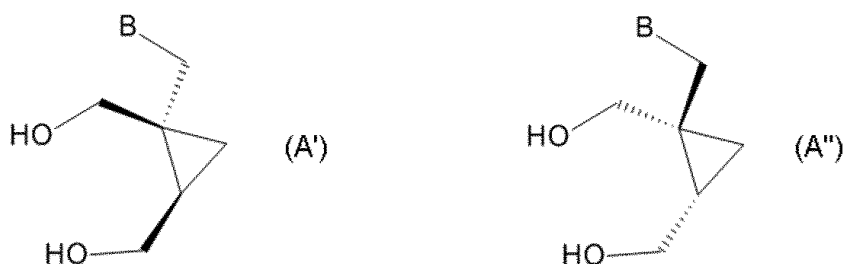
en la que H es hidrógeno,

en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo; estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

35

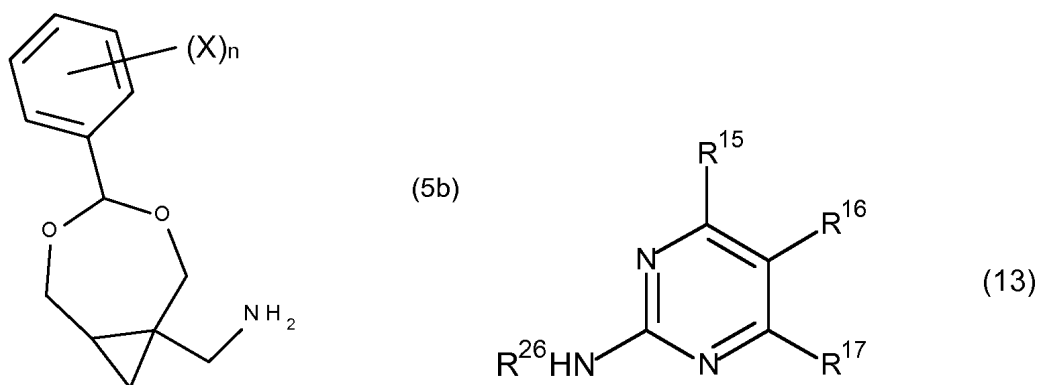
en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A'');





También se describen en el presente documento métodos que comprenden además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5b) con un compuesto de fórmula (13)

5



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

10

$R^{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$  y aril  $C_{6-10}$ alquileo  $C_{1-6}$ ,  $R^{28}$  se selecciona de halo, alcoxi  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenoxi  $C_{1-6}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , arilsulfinilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfinilrilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , ariltio  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilentio  $C_{1-6}$ , alquilsulfonato  $C_{1-6}$ , arilsulfonato  $C_{6-10}$ , haloalquilsulfonato  $C_{1-4}$ , alquiltiofosfonato  $C_{1-6}$  y ariltiofosfonato  $C_{6-10}$ ; y

15

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

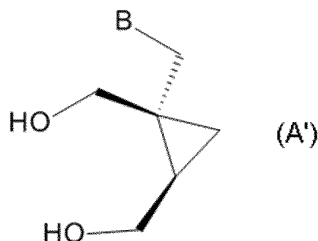
20

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el compuesto (5a) o (5b) se puede preparar usando un método como se describe en el presente documento anteriormente para preparar el compuesto de fórmula (5).

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

25

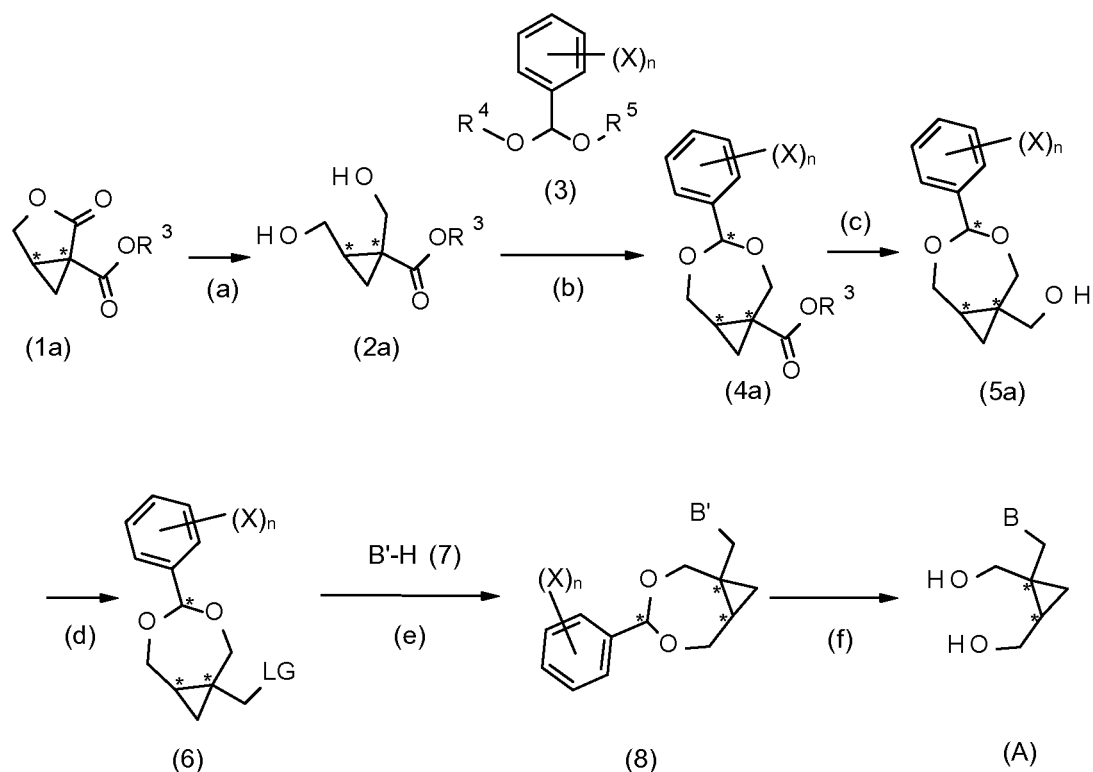
Preferentemente, en el método de la invención, el compuesto de fórmula (A) es un compuesto de fórmula (A')



30

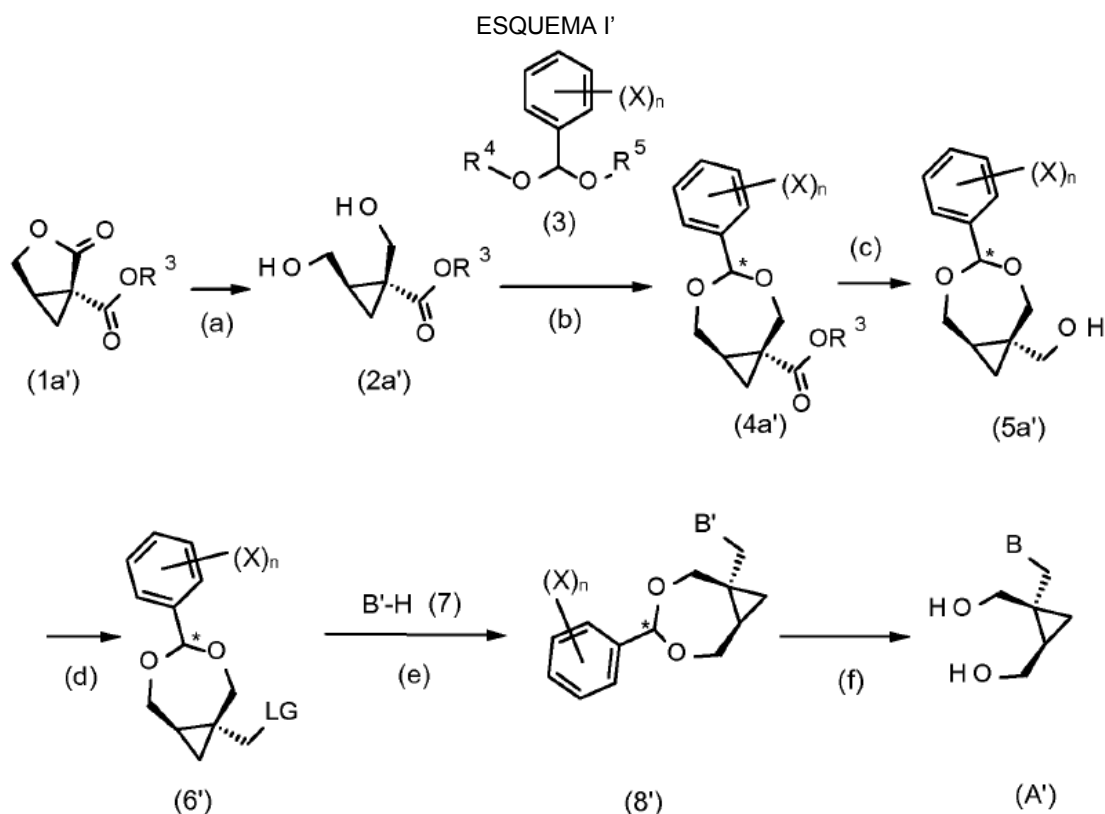
En una realización, el método para la preparación de un compuesto de fórmula (A) se puede realizar como se muestra en el Esquema I.

## ESQUEMA I



- 5 En el que n, X y B tienen el mismo significado que se definió anteriormente, H es hidrógeno y B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o  $-NR^1R^2$ ; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-6}$ , nitro, formamido,  $-NHR^{18}$ , u  $OR^7$ ; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un  $C=O$ , en el que  $R^7$  se selecciona de alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$  o arilo  $C_{6-10}$ ,  $R^{18}$  se selecciona de aril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , haloalquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril  $C_{6-10}$ alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, arilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloarilo  $C_{6-10}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o haloaril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ ;
- 10  $R^2$  se selecciona de arilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloarilo  $C_{6-10}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o haloaril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ .
- 15  $R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ , haloarilo  $C_{6-10}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o haloalquil  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$ .
- $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ alquileno  $C_{1-6}$  o arilo  $C_{6-10}$ .

- 20 En el Esquema I, "\*" indica un centro estereogénico. En realizaciones preferidas, el método de acuerdo con la presente invención es estereoselectivo en que la configuración de los centros estereogénicos en el resto ciclopropano se conserva. El Esquema I' muestra la preparación de enantiómeros específicos de los derivados de ciclopropano. Sin embargo, el método de la presente invención no está limitado a estos enantiómeros, pero se puede usar para obtener cualquier enantiómero de fórmula (A), dependiendo de la configuración de los productos de partida.
- 25



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

10 En realizaciones particulares como se ilustran en los esquemas I y I', el método de acuerdo con la presente invención comienza con un éster de lactona (1a) o (1a'), que se puede preparar por un método conocido por el experto en la materia, preferentemente por el método descrito en Helvetica Chimica Acta 1989, 72(6), 1301 o en la patente EP0502690. El éster de lactona (1a) o (1a') puede comprender un grupo protector R<sup>3</sup>, seleccionado del grupo que comprende arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenilo C<sub>1-6</sub>. En realizaciones particulares, R<sup>3</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>. En realizaciones preferidas, R<sup>3</sup> es fenilo, bencilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo. En realizaciones más preferidas, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, etilo o fenilo.

15 En realizaciones preferidas, el éster de lactona (1a) o (1a') se reduce selectivamente para obtener compuestos de fórmula (2a) o (2a'), como se muestra en la etapa (a) del Esquema I y Esquema I'. La reducción selectiva se puede obtener con uno o más agentes reductores, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado. El uno o más agentes reductores tales como compuestos de hidruro metálico, por ejemplo compuesto de hidruro metálico se pueden seleccionar del grupo que comprende NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub> y ZnBH<sub>4</sub>. Preferentemente, el uno o más agentes reductores comprenden un borohidruro alcalino o hidruro de aluminio alcalino, más preferentemente de borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

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

30 En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (2a) o (2a') se pueden condensar de acuerdo con la etapa (b) en el Esquema I y I' con un compuesto de fórmula (3). En el compuesto de fórmula (3), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>. En realizaciones particulares, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son grupos idénticos, preferentemente metilo; n es un número entero de 0 a 5 y X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino.

35 En realizaciones preferidas, X es un alquilo C<sub>1-4</sub> o un halógeno. En realizaciones particulares, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Preferentemente, n es 0, 1 o 2, más preferentemente 0 o 1.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (3) puede ser un dialcoximetilbenceno, incluyendo dimetoximetilbenceno, que está disponible comercialmente o que está fabricado por métodos conocidos por el

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

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

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

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

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

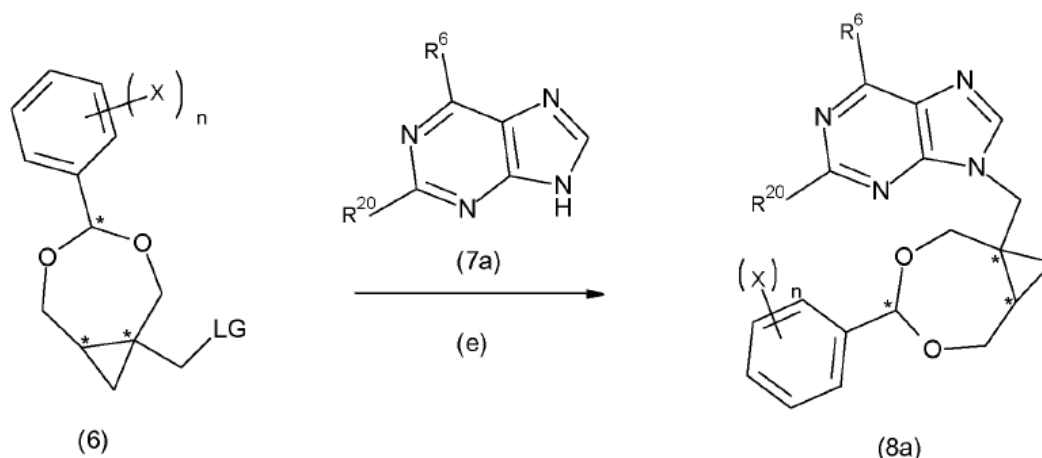
30 En una etapa siguiente (opcional) (d), el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (5a) o (5a') se puede transformar posteriormente en un grupo saliente (LG), obteniendo así el compuesto de fórmula (6) o (6'). En realizaciones preferidas, el grupo saliente es un flúor, cloro, yodo, bromo, mesilato,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

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

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

50

## ESQUEMA IIa



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

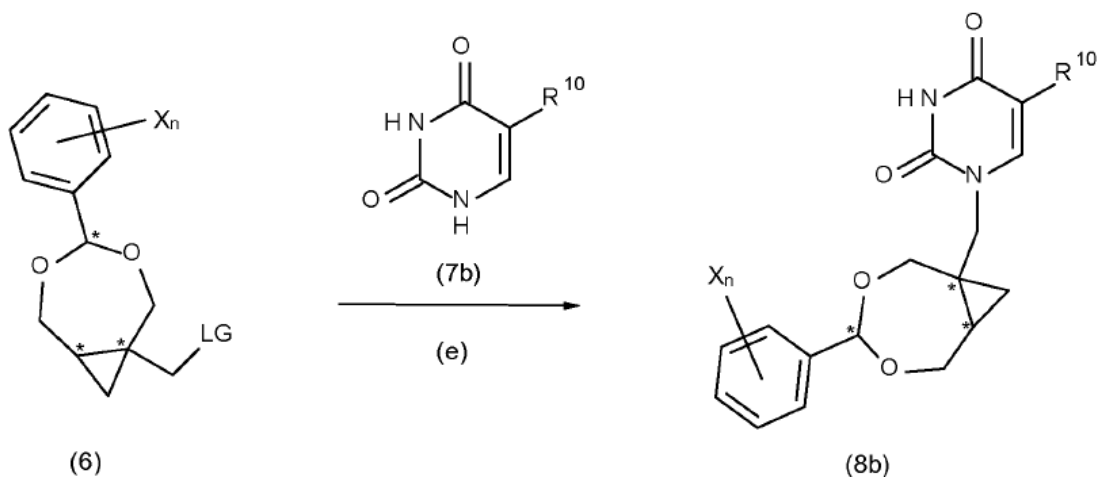
15 Cuando  $R^{20}$  es  $NHR^{21}$ , el acoplamiento con el compuesto (7a) puede estar seguido de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (8a) en la que  $R^{20}$  es  $NH_2$ .

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

30 En ciertas realizaciones, el compuesto (7a) es adenina, guanina, 2-amino-6-cloropurina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, xantina o hipoxantina. En realizaciones específicas, el compuesto (7a) es 2-amino-6-cloropurina o guanina.

35 En ciertas realizaciones, el compuesto (7a) es purina, 2-nitro-purina, 2-cloropurina, 2-acetilaminopurina, 2-bencilaminopurina, 2-N-terc-butilcarbamilpurina, 2-nitro-6-aminopurina, 2-nitro-6-cloropurina, 2-cloro-6-aminopurina, 2-acetilamino-6-aminopurina, 2-benzilamino-6-aminopurina, 2-N-terc-butilcarbamil-6-cloropurina.

## ESQUEMA IIb



5 En el compuesto de fórmula (7b), que bien está disponible comercialmente o bien está fabricado por métodos conocidos para el experto en la materia, R<sup>10</sup> es un halógeno, un alquilo C<sub>2-5</sub>, un trifluorometilo, un haloalquilo C<sub>1-6</sub>, un alquenilo C<sub>2-6</sub> o un alquinilo C<sub>2-6</sub>.

En realizaciones particulares, el compuesto (7b) es timina, uracilo, o citosina.

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

15 En algunas realizaciones, la etapa (e) es particularmente ventajosa cuando el compuesto (7) es un derivado de purina. Los autores de la invención descubrieron que en la etapa (e), la reacción de alquilación se produce preferentemente en N-9 como se muestra en la fórmula (8a) en el Esquema IIa, lo que reduce o elimina la necesidad de una etapa de purificación adicional como se observa en la técnica anterior.

20 Como se describe anteriormente, las etapas (d) y (e) como se muestran en el Esquema I y el Esquema I' son opcionales. En realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (5a) o (5a') se acoplan con el compuesto (7) en condiciones de Mitsunobu, obteniendo así un compuesto (8) u (8'), como se muestra en el Esquema III y en el Esquema III'. En consecuencia, la etapa (e') como se muestra en el Esquema III y el Esquema III' es una alternativa para las etapas (d) y (e) como se muestra en el Esquema I y el Esquema I'.

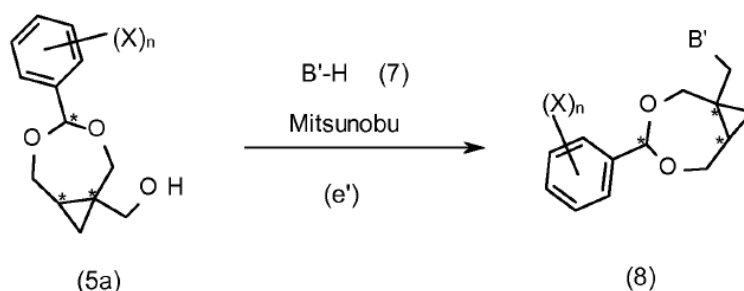
25 Una reacción de Mitsunobu es una reacción de deshidratación-condensación entre un alcohol y un reactivo nucleófilo en presencia de un reactivo azo y un reactivo que contiene fósforo. El método de Mitsunobu se revisó por Hughes, Org.Reac. 1992, 42, 335.

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

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

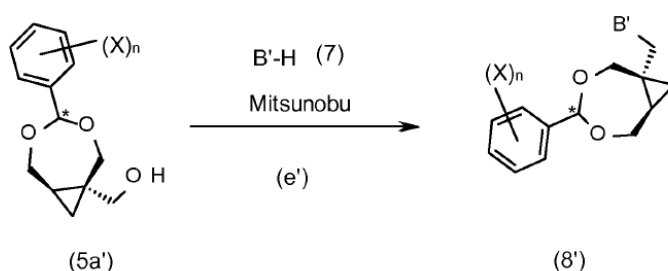
45

## ESQUEMA III



5

## ESQUEMA III'



10 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (8) u (8') se pueden obtener por medio de la condensación de compuestos de fórmula (5) o (5') con compuestos de fórmula (7). Preferentemente, esto se lleva a cabo en presencia de trifetilfosfina y con un dialquilazodicarboxilato (DEAD) o con un azodicarboxilato de di-p-clorobencilo, preferentemente en un disolvente aprótico, tal como THF y/o diclorometano.

15 El compuesto de fórmula (A) o (A') se puede obtener por hidrólisis de compuestos de fórmula (8) u (8') en presencia de un ácido tal como  $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$ , nitrato de amonio cérico (CAN),  $AlCl_3$ ,  $HX^1$  con  $X^1$  siendo halógeno tal como Cl,  $H_2SO_4$ , ácido p-toluenosulfónico (pTSA) y similares. La hidrólisis se puede realizar en un disolvente, tal como un disolvente prótico, los ejemplos no limitantes del cual incluyen agua y/o etanol.

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

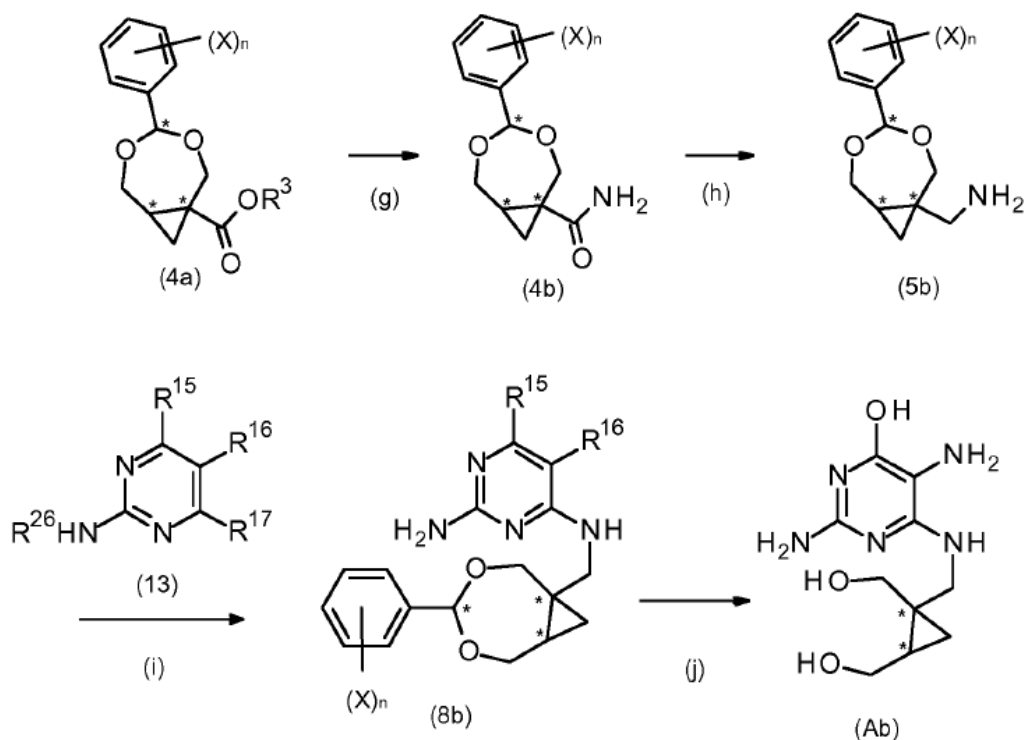
25 En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (A) o (A') se puede obtener por hidrogenación de compuestos de fórmula (8) u (8'). Como se explica anteriormente, la reacción de hidrogenación se puede usar para transformar el sustituyente B' en B. Por ejemplo, B' puede comprender grupos nitro,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

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

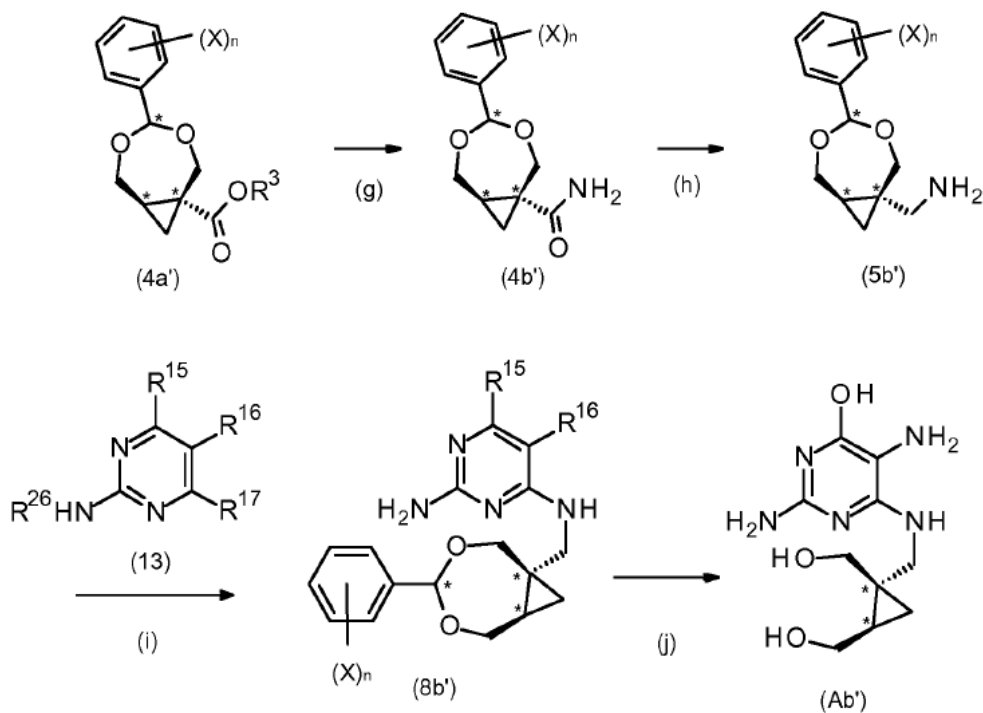
35 Por tanto, la presente invención también engloba un método para la síntesis de derivados de ciclopropano de fórmula (A), (A') o (A''), que tiene una alta estereoselectividad, tiene pocas etapas de reacción, implica un intermedio que es fácil de purificar, por ejemplo por cristalización. Además, el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

40 Como se indica anteriormente en el presente documento, el sustituyente  $R^{11}$  en el compuesto de fórmula (5) es hidroxilo o amino. En realizaciones particulares,  $R^{11}$  es amino. En otra realización, el método para la preparación de un compuesto de fórmula (A) o (A') se puede llevar a cabo como se muestra en el Esquema IV o Esquema IV'.

ESQUEMA IV



ESQUEMA IV'



5

En los esquemas IV y IV', R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>.

10 R<sup>15</sup> es -OR<sup>27</sup> o R<sup>28</sup>. R<sup>27</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>. R<sup>28</sup> es un grupo saliente, por ejemplo seleccionado de halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenoxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenosulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-</sub>



$_{10}$ alquilenosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , ariltio  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquientio  $C_{1-6}$ , alquilsulfonato  $C_{1-6}$ , arilsulfonato  $C_{6-10}$ , haloalquilsulfonato  $C_{1-4}$ , alquifosfonato  $C_{1-6}$  y arilfosfonato  $C_{6-10}$ . En realizaciones particulares,  $R^{15}$  es  $-OR^{27}$ .

5  $R^{16}$  se selecciona del grupo que consiste en amino, nitro, formamido e hidrógeno y  $R^{17}$  es un grupo saliente. En realizaciones particulares,  $R^{17}$  se selecciona de halo, alcoxi  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenoxi  $C_{1-6}$ , alquilsulfino  $C_{1-6}$ , arilsulfino  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , ariltio  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquientio  $C_{1-6}$ , alquilsulfonato  $C_{1-6}$ , arilsulfonato  $C_{6-10}$ , haloalquiloalquilsulfonato  $C_{1-4}$ , alquifosfonato  $C_{1-6}$  y arilfosfonato  $C_{6-10}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{17}$  se selecciona de halo, alcoxi  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{1-6}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenoxi  $C_{1-6}$ , alquilsulfino  $C_{1-6}$ , arilsulfino  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , arilsulfonilo  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquilenosulfonilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , ariltio  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ alquientio  $C_{1-6}$ , alquilsulfonato  $C_{1-6}$ , arilsulfonato  $C_{6-10}$  y haloalquilsulfonato  $C_{1-4}$ .

En realizaciones particulares,  $R^{15}$  y  $R^{17}$  son idénticos.

15  $R^{26}$  es hidrógeno o un grupo protector amino. En realizaciones particulares  $R^{26}$  se selecciona de, hidrógeno, arilo  $C_{6-10}$ alquileo  $C_{1-6}$  o  $COR^{30}$ ,  $R^{30}$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ , 9-fluorenilmetiloxi, o aril  $C_{6-10}$ alquiloxi  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{26}$  se selecciona de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metilcarbonilo, bencilo y trifenilmetilo. En realizaciones particulares,  $R^{26}$  es hidrógeno.

20 En realizaciones particulares como se ilustra en la etapa (g) de los esquemas IV y IV', el método de acuerdo con la presente invención comprende la etapa de transformar el resto  $COOR^3$  del compuesto (4a) o (4a') en un resto amida, obteniendo de este modo un compuesto (4b) o (4b'). El compuesto (4a) o (4a') se puede obtener como se describe anteriormente. En ciertas realizaciones, los compuestos (4a) o (4a') se pueden hacer reaccionar con una fuente de amoníaco, obteniendo así los compuestos de fórmula (4b) o (4b'). En realizaciones adicionales, la fuente de amoníaco es amoníaco en solución, una sal de amonio (por ejemplo cloruro de amonio) o hexametildisilazano (HMDS). La reacción se puede realizar en un disolvente polar tal como agua, metanol o etanol.

30 En ciertas realizaciones, el resto éster ( $COOR^3$ ) de los compuestos (4a) o (4a') se puede hidrolizar a un grupo carboxilo ( $COOH$ ), que a continuación se transforma en cloruro ácido ( $COCl$ ) con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente no prótico tal como diclorometano, acetonitrilo o THF. El cloruro ácido generado se puede hacer reaccionar además con amoníaco para producir los compuestos de fórmula (4b) o (4b').

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

40 En realizaciones adicionales, el resto amida del compuesto (4b) o (4b') se reduce a un resto amina, obteniendo así un compuesto (5b) o (5b'), como se ilustra en la etapa (h) de esquemas IV y IV'. La reducción se puede obtener con uno o más agentes reductores tales como complejos de borano, por ejemplo  $BH_3$ -THF, o hidruros metálicos, por ejemplo  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$ , triacetoxiborohidruro de sodio ( $NaBH(OAc)_3$ ) y  $ZnBH_4$ . En realizaciones particulares, el uno o más agentes reductores comprenden un borohidruro alcalino o un hidruro de aluminio alcalino, preferentemente  $NaBH_4$  o  $LiAlH_4$ . Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para la reacción de reducción son etanol o THF.

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

55 En ciertas realizaciones, el compuesto (5b) o (5b') se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (13), obteniendo así un compuesto (8b) o (8b'), como se ilustra en la etapa (i) de los esquemas IV y IV'. La reacción se puede llevar a cabo sin o con una base tal como N, N-diisopropilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio. En realizaciones particulares, la reacción se puede realizar en un disolvente aprótico tal como THF, DMF o N-metilpirrolidona (NMP). Cuando  $R^{26}$  no es hidrógeno, el acoplamiento con el compuesto (13) puede estar seguido de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (8b) o (8b').

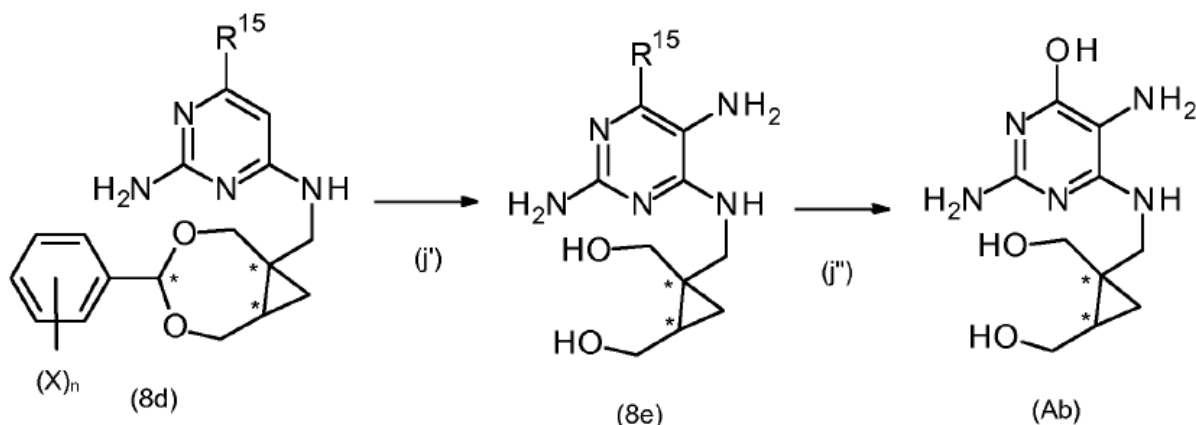
60 En realizaciones particulares, más en particular cuando  $R^{15}$  es  $OR^{27}$ , el compuesto (8b) o (8b') se hidrogena, obteniendo así un compuesto (Ab) o (Ab'), como se ilustra en la etapa (j) de esquemas IV y IV'. La reacción de hidrogenación da como resultado la retirada del grupo protector de diol. Si  $R^{16}$  es nitro, la reacción de hidrogenación transformará  $R^{16}$  en amino.

65 En realizaciones particulares,  $R^{16}$  es hidrógeno, tal como se representa por el compuesto (8d) en el Esquema V. A continuación, el grupo amino se puede instalar en la posición  $R^{16}$  como se muestra en la etapa (j') en el Esquema V. Esto se puede obtener haciendo reaccionar primero el compuesto (8d) con  $NaNO_2$  y ácido acético, seguido de reacción con  $Na_2S_2O_4$  o  $(NH_4)_2S$ . De forma alternativa, el grupo amino se puede instalar en la posición  $R^{16}$  haciendo

reaccionar primero el compuesto (8d) con un compuesto p-clorofenildiazonio y ácido acético, seguido de reducción, por ejemplo usando Zn/HCl/H<sub>2</sub>O. Estas reacciones también dan como resultado la retirada del grupo protector de diol, dando como resultado un compuesto (8e).

- 5 En realizaciones particulares, más en particular cuando R<sup>15</sup> es OR<sup>4</sup><sub>27</sub>, la instalación del grupo amino puede estar seguida por una reacción de hidrogenación como se muestra en la etapa (j'') en el Esquema V, obteniendo así un compuesto (Ab).

ESQUEMA V

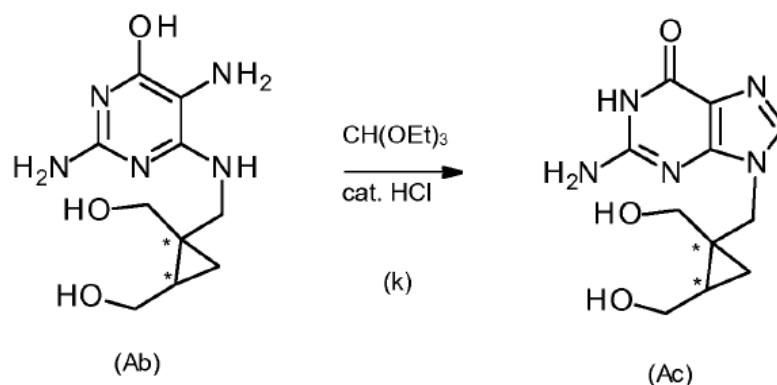


10

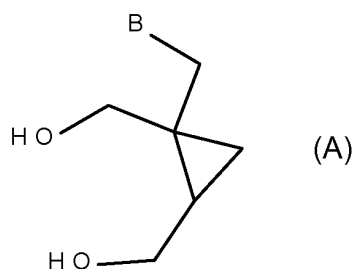
En realizaciones particulares, el compuesto (Ab) o (Ab') se hace reaccionar además con trietoximetano o trimetoximetano, formando así 2-amino-9-[[1,2-bis(hidroxi metil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac), como se muestra en el Esquema VI, o 2-amino-9-[[1,2-bis (hidroxi metil)ciclopropil]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona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

15

ESQUEMA VI



- 20 La presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A)

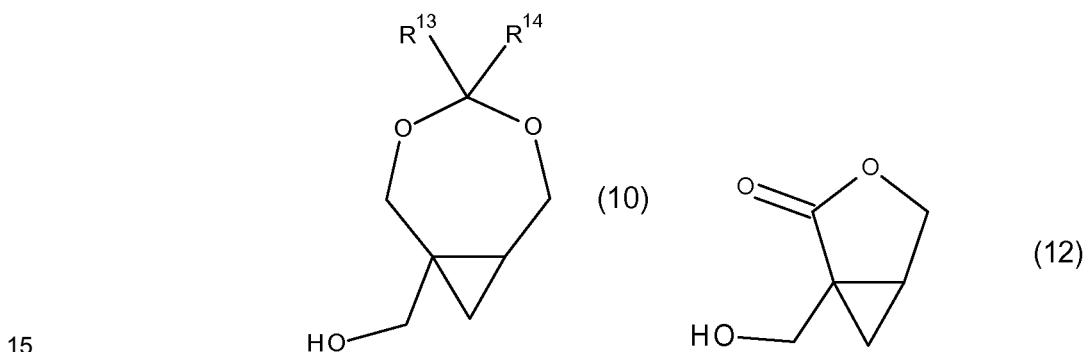


o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o solvato del mismo,

25

- 5 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;

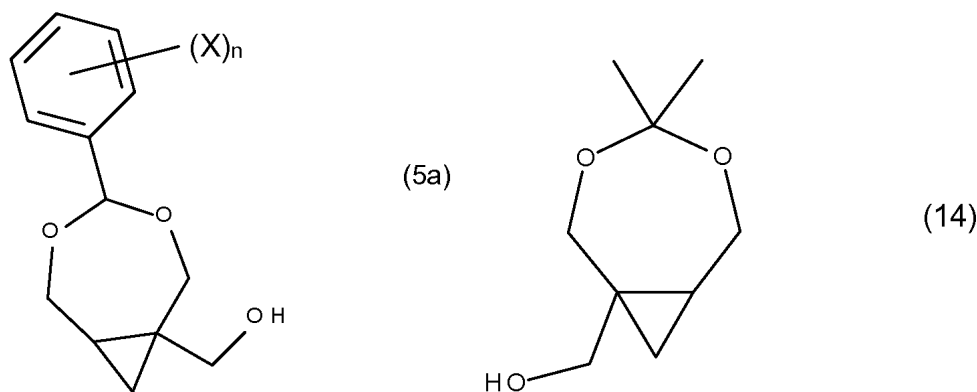
comprendiendo la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (10) o (12);



- 20 con un compuesto de fórmula B'-H en condiciones de Mitsunobu, en el que H es hidrógeno, B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo; estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

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

- 30 En realizaciones adicionales, el compuesto (10) es un compuesto de fórmula (5a) o (14)



- 35 en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino.

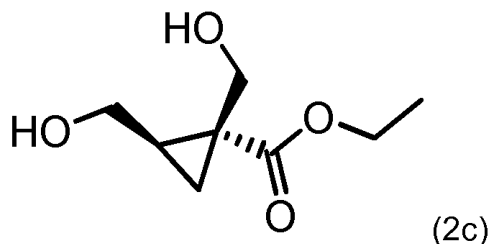
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

### Ejemplos

- 40 Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y de ningún modo se quiere decir

que y de ningún modo se debe interpretar que limiten el alcance de la presente invención.

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

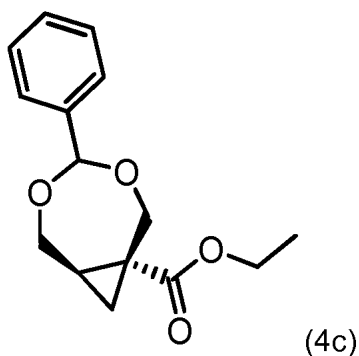


5

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

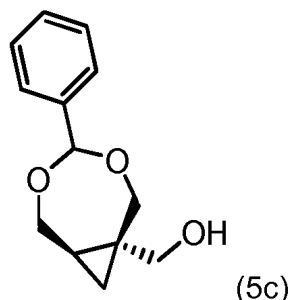
20

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



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

35

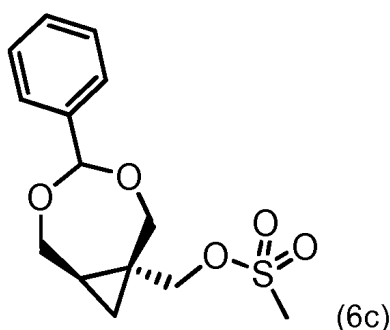
**3) Preparación de [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (5c)****5 Reacción.**

En un reactor, se cargó tetrahidrofurano (110,0 l) en nitrógeno, seguido de la adición de (1R,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octano-1-carboxilato de etilo (11,0 kg, 41,9 mol). La mezcla se agitó para obtener una solución transparente y se enfrió hasta 10-15 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 17,1 l, 35,6 mol) gota a gota durante un periodo de 1 hora manteniendo la temperatura a 10-15 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se desactivó con la subsiguiente adición de acetato de etilo (55,0 l) y salmuera (55,0 l) manteniendo esa temperatura. La temperatura de la masa de reacción se elevó gradualmente hasta 20-25 °C y se agitó durante 1 h. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (55,0 l) y salmuera (55,0 l). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio (6,0 kg) y el disolvente se separó por destilación. Se añadió éter de petróleo (22,0 l) al residuo para precipitar el producto y la suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo frío (5,0 l). El producto se secó en un secador de bandeja al vacío durante 4 horas por debajo de 40-45 °C para proporcionar 7,6 kg del compuesto del título (5c) como producto en bruto.

**20 Purificación.**

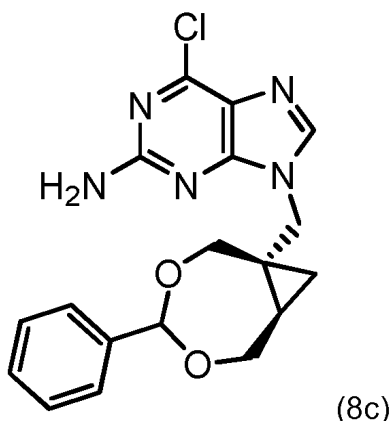
En un reactor, se añadió acetato de etilo (27,5 l) seguido de producto en bruto [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (7,6 kg) y se agitó la suspensión para obtener una solución transparente. La solución se calentó hasta 65 °C para la completa disolución. La solución se enfrió gradualmente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

30

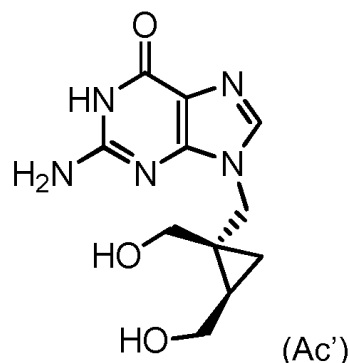
**4) Preparación de metansulfonato de [(1R,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metilo (6c)**

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

40

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

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

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

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

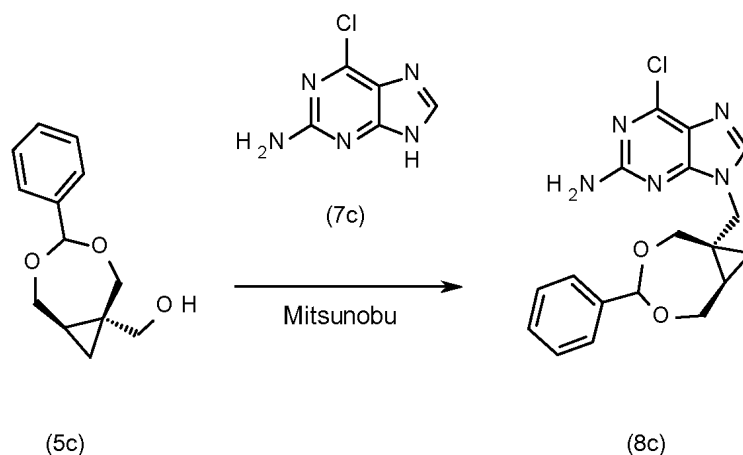
**7) Purificación de 2-amino-9-(((1S,2R)-1,2-bis (hidroximetil)ciclopropil)metil)-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona (Ac') a través de su sal sódica**

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

40 En realizaciones particulares, las etapas 4) y 5) como se describen anteriormente en el presente documento se pueden reemplazar por el acoplamiento del compuesto (5c) con 6-cloro-9H-purin-2-amina en condiciones de

Mitsunobu, obteniendo así el compuesto (8c). El compuesto (8c) se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener el compuesto (Ac'). Esto se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.

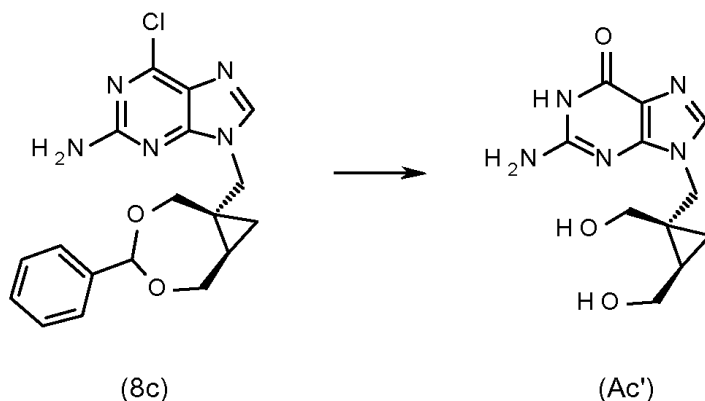
5 **4') Preparación de 6-cloro-9-(((1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il)metil)-9H-purin-2-amina (8c) en condiciones de Mitsunobu**



10 En un reactor, una mezcla de [(1S,7R)-4-fenil-3,5-dioxabicyclo[5.1.0]octan-1-il]metanol (750 g, 3,4 mol) (5c), 6-cloro-9H-purin-2-amina (7c) (479 g, 2,8 mol) y trifetilfosfina (930 g, 3,5 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (7,4 l) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a 65 °C (+/- 5 °C). A esta mezcla se le dosificó una solución de DIAD (711 g, 3,5 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (740 ml) durante un periodo de 1 hora. Se agitó la mezcla durante 1 hora a reflujo y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche. Los sólidos se retiraron por filtración. El reactor se aclaró con 2-metiltetrahidrofurano (740 ml) y este líquido se usó para lavar los sólidos sobre el filtro. El filtrado se sometió como tal en la siguiente etapa (6').

15

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



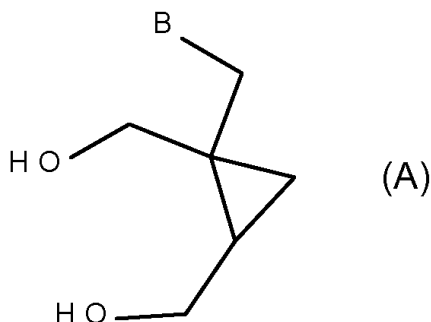
20 El filtrado de la etapa anterior (4') se cargó a un reactor. El receptor que contenía el filtrado se aclaró con 2-metiltetrahidrofurano (740 ml), que a continuación se añadió al reactor. A esta solución se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 M. El contenido del reactor se calentó a 70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

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



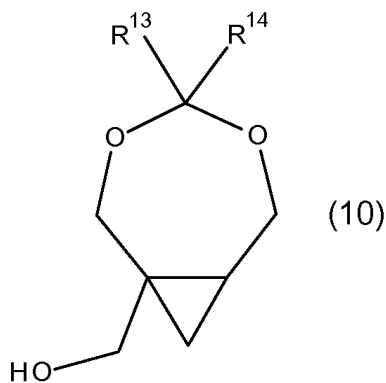
5

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, o un solvato del mismo,

10 en la que B se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y  
 15 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileno C<sub>1-6</sub>;

20

que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (10),

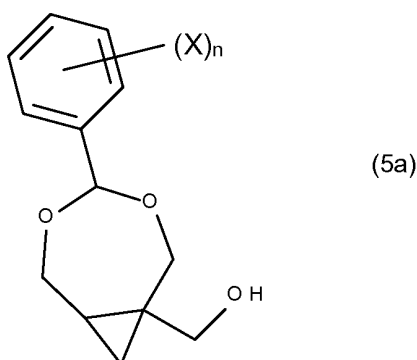


25

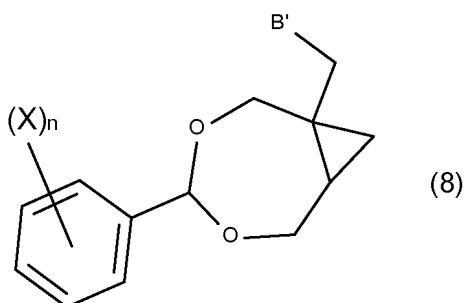
con un compuesto de fórmula B'-H en condiciones de Mitsunobu,

30 en la que H es hidrógeno,  
 en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo; estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 en la que dicho compuesto de fórmula (10) es un compuesto de fórmula (5a)

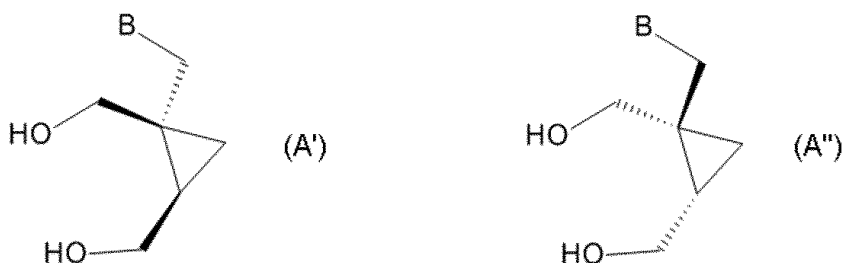




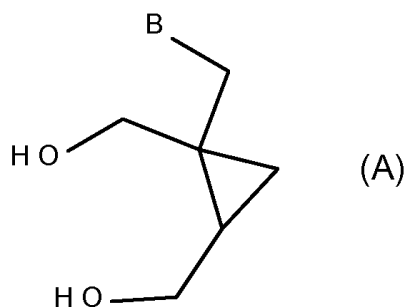
- 5 en la que n es un número entero de 0 a 5, X se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino; comprendiendo además el método la etapa de hidrolizar o reducir un compuesto de fórmula (8), obtenido a través de la condensación de compuestos de fórmula (5a) con compuestos de fórmula B'-H;



- 10 en la que n es un número entero de 0 a 5 y X es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o amino; en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A''):



- 15 2. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (A)



- 20 o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo,

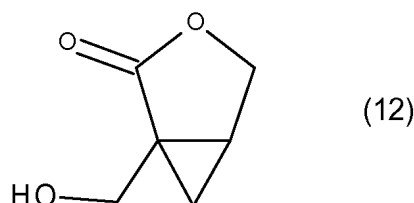
- 25 en la que B se selecciona del grupo que comprende purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, formamido, -NHR<sup>18</sup>, u OR<sup>7</sup>; y en la que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo se puede oxidar para formar un C=O, en la que R<sup>7</sup> se

selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, R<sup>18</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, o aril C<sub>6-10</sub>alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; y

5 R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub>;

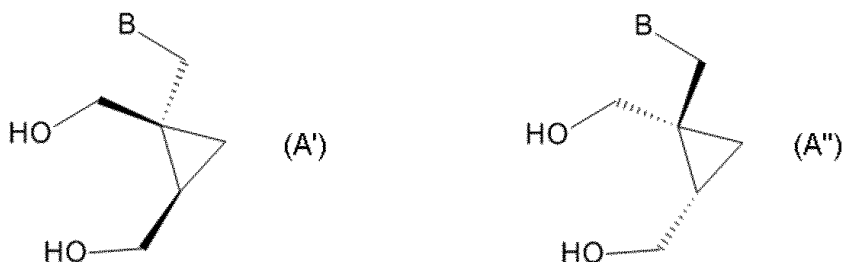
10 que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula (12),



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

15 en la que H es hidrógeno,  
 en la que B' es B o se selecciona del grupo que consiste en purinilo, pirimidilo, o análogo aza o deaza del mismo;  
 estando cada grupo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; y en  
 el que un átomo de carbono de dicho purinilo o pirimidilo puede estar oxidado para formar un C=O, en el que R<sup>24</sup>  
 y R<sup>25</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 en la que el compuesto de fórmula (A) es un enantiómero específico de fórmula (A') o (A''):



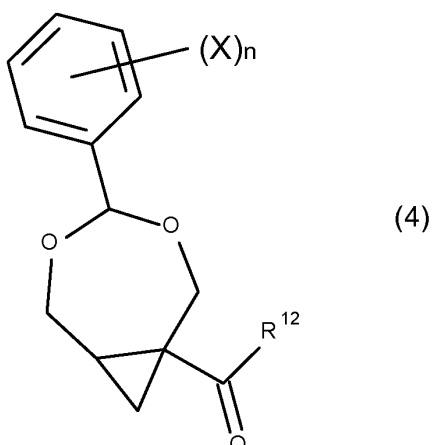
25 3. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicha reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, éter metil-terc-butílico, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetil-2-imidazolidinona.

30 4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en presencia de un reactivo azo seleccionado de azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo (DBAD), tetrametilazodicarboxamida (TMAD), tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), azodicarbonildipiperidina (ADDP) y dimetilhexahidrotetrazocinadiona (DHTD).

35 5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en presencia de un reactivo que contiene fósforo seleccionado de trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(p-fluorofenil)fosfina, tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina, trimetilfosfina y tri(n-butil)fosfina.

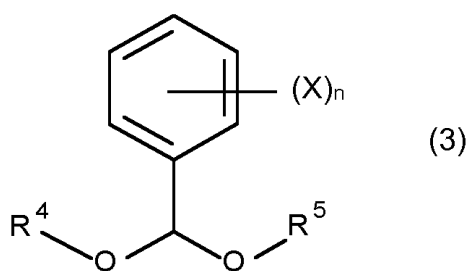
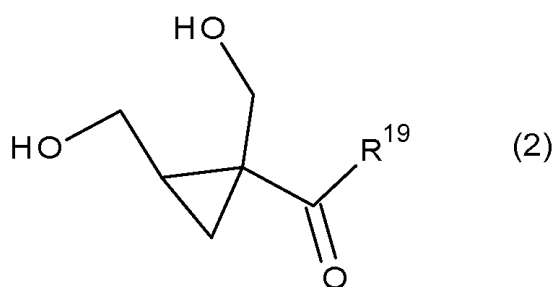
40 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (A) se obtiene por hidrólisis de compuestos de fórmula (8) en presencia de un ácido seleccionado de TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>, nitrato de amonio cérico (CAN), AlCl<sub>3</sub>, HX<sup>1</sup> siendo X<sup>1</sup> halógeno tal como Cl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ácido p-toluenosulfónico (pTSA).

45 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto (5a) se prepara usando un método que comprende la etapa de transformar el resto -COR<sup>12</sup> de un compuesto de fórmula (4) obteniendo así el compuesto de fórmula (5a);

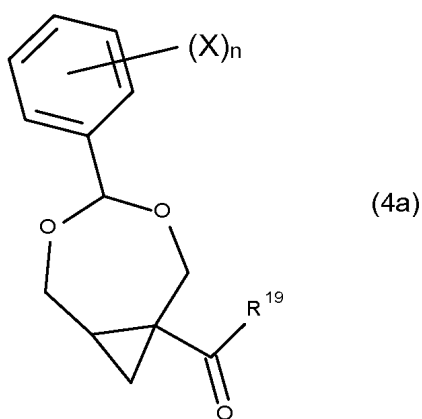


en el que R<sup>12</sup> es -OR<sup>3</sup> o amino y R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>.

5 8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (4a) y la preparación de dicho compuesto de fórmula (4a) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3):



10 obteniendo así un compuesto (4a)



15 en el que R<sup>19</sup> es OR<sup>23</sup> y R<sup>23</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub>, haloarilo C<sub>6-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloaril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub> y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>alquilenos C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>.

20 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, que comprende además la etapa de cristalizar y purificar dicho compuesto de fórmula (5a).

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de fórmula (A) es un compuesto de fórmula (A'):

25

