

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 777**

51 Int. Cl.:

C07D 473/24 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2016 PCT/EP2016/059961**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2016 E 16720421 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3294740**

54 Título: **Compuestos novedosos de sulfonimidoilpurinona y derivados para el tratamiento y la profilaxis de infecciones víricas**

30 Prioridad:

08.05.2015 WO PCT/CN2015/078507
08.04.2016 WO PCT/CN2016/078785

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

LIANG, CHUNGEN;
MIAO, KUN;
WANG, JIANPING;
YUN, HONGYING y
ZHENG, XIUFANG

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 753 777 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).

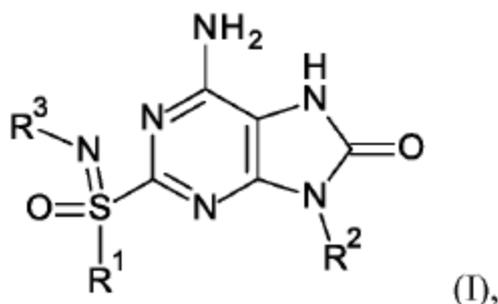
DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos de sulfonimidoilpurinona y derivados para el tratamiento y la profilaxis de infecciones víricas.

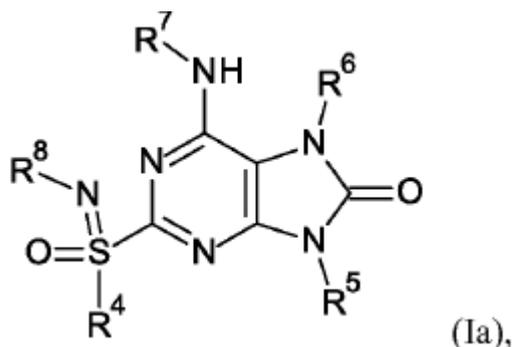
5 La presente invención se refiere a sulfonimidoilpurinonas novedosas y sus derivados que tienen actividad agonista de receptores de tipo Toll y profármacos de los mismos, así como a su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y a aquellos compuestos para su uso como medicamentos.

10 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 y sus profármacos, fórmula (Ia),



20 en la que R¹ a R⁸ son como se describe a continuación, o sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Los receptores de tipo Toll (TLR) detectan una amplia gama de patrones moleculares asociados a patógenos conservados (PAMP). Desempeñan un papel importante en la detección de patógenos invasores y el inicio posterior de respuestas inmunitarias innatas. Existen 10 miembros conocidos de la familia de TLR en humanos, que son proteínas transmembranarias de tipo I que presentan un dominio extracelular rico en leucina y una cola citoplasmática que contiene un dominio conservado de receptor Toll/de interleucina (IL)-1 (TIR). Dentro de esta familia, TLR3, TLR7 TLR8 y TLR9 se localizan dentro de los endosomas. TLR7 se puede activar mediante la unión a un ligando de molécula pequeña específico (es decir, agonista de TLR7) o su ligando natural (es decir, ARN monocatenario, ARNmc). Después de la unión del ARNmc a TLR7, se cree que el receptor en su forma dimerizada sufre un cambio estructural que da lugar al posterior reclutamiento de proteínas adaptadoras en su dominio citoplasmático, incluyendo el gen de respuesta principal de diferenciación mieloide 88 (MyD88). Después del inicio de la cascada de señalización del receptor por medio de la vía MyD88, se activan factores de transcripción citoplasmáticos tales como el factor regulador de interferones 7 (IRF-7) y el factor nuclear kappa B (NF-κB). A continuación, estos factores de transcripción se translocan al núcleo e inician la transcripción de diversos genes, por ejemplo, IFN-α y otros genes de citocinas antivíricas. TLR7 se expresa predominantemente en células plasmocitoides, y también en linfocitos B. La capacidad de reactividad alterada de las células inmunitarias podría contribuir a la reducción de las respuestas inmunitarias innatas durante las infecciones víricas crónicas. Por lo tanto, la activación inducida por agonistas de TLR7 podría representar un novedoso enfoque para el tratamiento de infecciones víricas crónicas. (D. J Connolly y L. AJ O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethle *et al*, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333).

El tratamiento actual de la infección crónica por el VHB se basa en dos tipos diferentes de fármacos: los análogos nucleos(t)ídicos antivíricos tradicionales y el IFN-α pegilado (PEG-IFN-α) más reciente. Los análogos

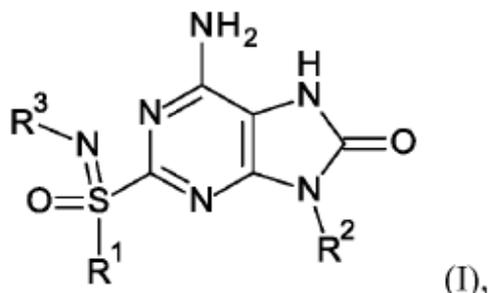
nucleos(t)ídicos orales actúan inhibiendo la replicación del VHB. Este es un curso de tratamiento de por vida durante el cual a menudo se produce resistencia farmacológica. Como una opción alternativa, se ha usado el IFN- α pegilado (PEG-IFN- α) para tratar a algunos pacientes con infección crónica por el VHB dentro de una duración limitada del tratamiento. Aunque ha logrado la seroconversión en HBeAg al menos en un pequeño porcentaje de pacientes con infección por el VHB, el efecto adverso lo hace poco tolerable. En particular, la curación funcional definida como seroconversión de HBsAg es muy rara con los dos tratamientos actuales. Por lo tanto, es una necesidad urgente una opción terapéutica de nueva generación para tratar a los pacientes con infección por el VHB para una curación funcional. El tratamiento con un agonista oral TLR7 representa una solución prometedora para proporcionar una mayor eficacia con una mejor tolerabilidad. El IFN- α pegilado (PEG-IFN- α) se usa actualmente para tratar la infección crónica por el VHB y es una alternativa al tratamiento potencialmente de por vida con análogos nucleos(t)ídicos antivíricos. En un subconjunto de pacientes con infección crónica por el VHB, el tratamiento con PEG-IFN- α puede inducir un control inmunológico sostenido del virus después de una duración limitada del tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con infección por el VHB que logran la seroconversión con el tratamiento con interferón es bajo (hasta un 27 % en pacientes con HBeAg positivo) y, típicamente, el tratamiento es mal tolerado. Además, la curación funcional (definida como pérdida de HBsAg y seroconversión) también es muy infrecuente con el tratamiento tanto con PEG-IFN- α como con nucleos(t)ídicos. Dadas estas limitaciones, existe una necesidad urgente de opciones terapéuticas mejoradas para tratar e inducir una curación funcional de la infección crónica por el VHB. El tratamiento con un agonista oral de TLR7 de molécula pequeña es un enfoque prometedor que tiene el potencial de proporcionar una mayor eficacia y tolerabilidad (T. Asselah et al., Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

De hecho, varios agonistas de TLR7 identificados se han considerado para fines terapéuticos. Hasta la fecha, el imiquimod (ALDARATM) es un fármaco agonista de TLR7 aprobado por la FDA estadounidense para su uso tópico para tratar lesiones cutáneas causadas por el papilomavirus humano. El agonista dual de TLR7/8 resiquimod (R-848) y el agonista de TLR7 852A han sido evaluados para tratar el herpes genital humano y el melanoma metastásico resistente a quimioterapia, respectivamente. ANA773 es un profármaco oral agonista de TLR7, desarrollado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) e infección crónica por hepatitis B. GS-9620 es un agonista de TLR7 disponible por vía oral. Un estudio de fase Ib demostró que el tratamiento con GS-9620 era seguro, bien tolerado y daba como resultado la inducción de ARNm de ISG15 dependiente de la dosis en pacientes con hepatitis B crónica (E. J. Gane *et al*, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (1-5 de noviembre, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Por lo tanto, existe una gran necesidad clínica no cubierta de desarrollar agonistas de TLR7 potentes y seguros como nuevo tratamiento contra la infección por el VHB para ofrecer más soluciones terapéuticas o reemplazar el tratamiento existente parcialmente eficaz.

35 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención proporciona una serie de novedosos compuestos de 6-amino-2-sulfonimidoil-9-sustituido-7H-purin-8-ona que tienen actividad agonista del receptor de tipo Toll y sus profármacos. La invención también proporciona la bioactividad de dichos compuestos para inducir un incremento del nivel de SEAP mediante la activación de receptores de tipo Toll, tales como el receptor TLR7, la conversión metabólica de profármacos en compuestos originales en presencia de hepatocitos humanos, y el uso terapéutico o profiláctico de dichos compuestos y sus composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y sus profármacos para tratar o prevenir enfermedades infecciosas como la infección por el VHB o el VHC. La presente invención también proporciona compuestos con actividad superior. Además, los compuestos de fórmula (I) y/o (Ia) también muestran buenos perfiles de solubilidad, selectividad sobre TLR8, aclaramiento in vitro e in vivo, Ames, hERG, GSH, PK y seguridad.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I),



50 en la que

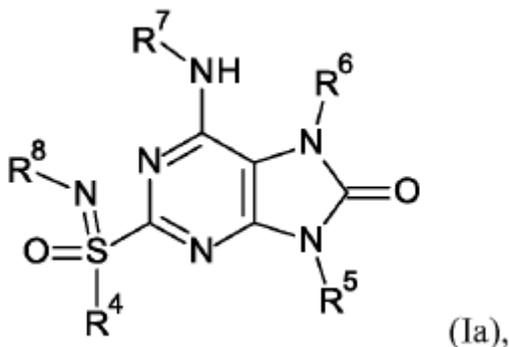
55 R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆ o pirrolidinilalquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxilquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

5 R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

10 La presente invención se refiere también a los profármacos de fórmula (Ia),



en la que

15 R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆ o pirrolidinilalquilo C₁₋₆;

20 R⁵ es alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxilquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆-;

25 R⁷ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilcarbonilo C₁₋₁₀;

R⁸ es H, alquilcarbonilo C₁₋₆, carboxialquilcarbonilo C₁₋₆, alquioxicarbonilalquilcarbonilo C₁₋₆ o benzoilo;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

30 La invención también se refiere a su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como al uso de compuestos de fórmula (I) o sus profármacos, fórmula (Ia), de los mismos como agonista de TLR7. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) o sus profármacos, fórmula (Ia), son útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHB y/o el VHC con agonismo de los receptores de tipo Toll.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Además, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención.

DEFINICIONES

45 El término "alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo y similares. Grupos "alquilo C₁₋₆" particulares son metilo, etilo y *n*-propilo.

50 El término "alquilo C₁₋₁₀" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 10, en particular de 1 a 7 átomos de carbono. El grupo "alquilo C₁₋₁₀" particular es propilbutilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" indica un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en

particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un grupo "cicloalquilo C₃₋₇" particular es ciclopropilo.

5 El término "alcoxi C₁₋₆" indica un grupo de la fórmula alquilo C₁₋₆-O-. Los ejemplos de grupo alcoxi C₁₋₆ incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Grupos "alcoxi C₁₋₆" particulares son metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi C₁₋₆ más particular es etoxi.

Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "haloalquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluorometilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.

15 El término "amino" indica un grupo de la fórmula -NR'R" en la que R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo. De forma alternativa, R' y R", conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterocicloalquilo C₃₋₇. El término "amino primario" indica un grupo en el que tanto R' como R" son hidrógeno. El término "amino secundario" indica un grupo en el que R' es hidrógeno y R" no lo es. El término "amino terciario" indica un grupo en el que tanto R' como R" no son hidrógeno. Amino secundario y terciario particular son metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, fenilamino, bencilamino dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, metoxietilamino, metiletilamino, clorobutilmetilamino, dibutilamino y metilbutilamino.

25 El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término "alquilcarbonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆-C(O)-, en el que el "alquilo C₁₋₆" es como se define anteriormente. Un grupo "alquilcarbonilo C₁₋₆" particular es acetilo.

30 El término "enantiómero" indica dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

35 El término "diastereómero" indica un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y en el que sus moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácido como de base.

40 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, 45 ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido salicílico.

50 El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, 55 trimetamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, piperidina, *N*-etilpiperidina y resinas de poliamina.

60 Los compuestos de la fórmula general (I) y sus profármacos que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas o bien isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con procedimientos conocidos en los enantiómeros. En particular, las sales diastereoméricas que se pueden separar por cristalización se forman a partir de mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

65 El término "profármaco" indica una forma o derivado de un compuesto que se metaboliza in vivo, por ejemplo, por

fluidos biológicos o enzimas por un sujeto después de la administración, en una forma farmacológicamente activa del compuesto para producir el efecto farmacológico deseado. Los profármacos se describen, por ejemplo, en "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", por Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Capítulo 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, págs. 497-558.

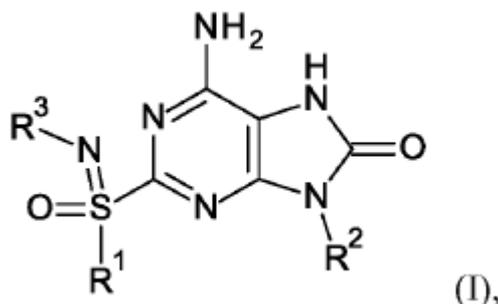
Un "metabolito farmacológicamente activo" pretende significar un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Después de ingresar al cuerpo, la mayoría de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y sus efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que normalmente afectan a la polaridad de los compuestos de la invención, alteran la forma en que los fármacos se distribuyen y excretan del cuerpo. Sin embargo, en algunos casos, se requiere el metabolismo de un fármaco para el efecto terapéutico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o evita la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico especialista o veterinario, y otros factores.

El término "composición farmacéutica" indica una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables que se va a administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que lo necesite.

AGONISTA DE TLR7 Y PROFÁRMACO

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, alcoxilalquilo C₁₋₆ o pirrolidinilalquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcóxilquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, cloropropilo, ciclohexilmetilo, metoxietilo, metoxipropilo, pirrolidinilpropilo o trifluoroetilo;

R² es isobutilo, bencilo, clorobencilo, fluorobencilo, bromobencilo, clorofluorobencilo, clorometilbencilo, diclorobencilo, difluorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, carbamoilbencilo, trifluorometilbencilo, metilsulfonilbencilo, metoxicarbonilbencilo, carboxibencilo, metoxietilaminocarbonilbencilo, piperidinilcarbonilbencilo, pirrolidinilcarbonilbencilo, piridinilmetilo, cloropiridinilmetilo, metilpiridinilmetilo, pirimidinilmetilo o metilpirimidinilmetilo;

R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoخالquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, propilo, cloropropilo, metoxietilo o trifluoroetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, cloropropilo, trifluoroetilo, metoxietilo o metoxipropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, etilo o propilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R² es fenilalquilo C₁₋₆, estando dicho fenilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, carboxi y alcoxicarbonilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula (I), en la que R² es fenilalquilo C₁₋₆, estando dicho fenilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con halógeno, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, carboxi, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ alquilaminocarbonilo C₁₋₆; piridinilalquilo C₁₋₆, estando dicho piridinilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆; o pirimidinilalquilo C₁₋₆, estando dicho pirimidinilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula (I), en la que R² es bencilo, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, cianobencilo, carboxibencilo, metoxibencilo, metilsulfonilbencilo, metoxietilaminocarbonilbencilo, piridinilmetilo, metilpiridinilmetilo, pirimidinilmetilo o metilpirimidinilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R² es bencilo, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, bromobencilo, clorofluorobencilo, clorometilbencilo, diclorobencilo, difluorobencilo, carboxibencilo o metoxicarbonilbencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula (I), en la que R² es bencilo, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, carboxibencilo o metilpiridinilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula (I), en la que R² es metilbencilo o clorobencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆ o alcoخالquilo C₁₋₆;

R² es fenilalquilo C₁₋₆, estando dicho fenilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con halógeno, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, carboxi, ciano y alcoxi C₁₋₆ alquilaminocarbonilo C₁₋₆; o pirimidinilalquilo C₁₋₆, estando dicho pirimidinilalquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆;

R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es metilo, etilo, propilo, butilo o metoxietilo;

R² es bencilo, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, cianobencilo, carboxibencilo, metoxietilaminocarbonilbencilo, pirimidinilmetilo o metilpirimidinilmetilo;

5 R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula (I), en la que

10

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es fenilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula (I), en la que

20

R¹ es etilo o propilo;

R² es bencilo, clorobencilo o metilbencilo;

25 R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es que (xvi) compuestos particulares de fórmula (I) son los siguientes:

30

6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

35

6-amino-9-bencil-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

40

6-amino-9-bencil-2-(butilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(3-metoxipropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

45

6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

50

6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-2-(3-cloropropilsulfonimidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona;

55

6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

60

6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;

65

3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo;

3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida;

- 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 5 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-isobutil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 10 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 15 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-(3,4-difluorofenilmetil)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 20 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzotrilo;
- 30 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida;
- 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 40 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo;
- ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoico;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]-N-(2-metoxietil)benzamida;
- 45 6-amino-9-[[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(S-propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona;
- 50 6-metil-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 55 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona; y
- 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona;
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es que (xvii) compuestos más particulares de fórmula (I) son los siguientes:

- 65 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 5 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;
 10 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo;
 15 ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoico;
 6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona; y
 20 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

25 Otro modo de realización de la presente invención es que (xvii) los compuestos más particulares de fórmula (I) son los siguientes:

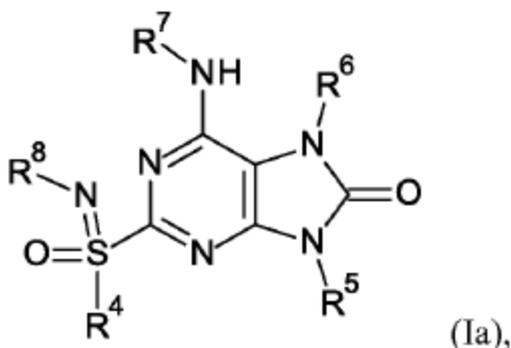
6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona; y

30 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula (Ia)

35



en la que

40 R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆ o pirrolidinilalquilo C₁₋₆;

R⁵ es alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxialquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆;

50 R⁷ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilcarbonilo C₁₋₁₀;

R⁸ es H, alquilcarbonilo C₁₋₆, carboxialquilcarbonilo C₁₋₆, alquioxycarbonilalquilcarbonilo C₁₋₆ o benzoilo;

siempre que R⁶, R⁷ y R⁸ no sean H simultáneamente;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula (Ia), en la que

5 R⁴ es metilo, etilo, propilo, butilo, cloropropilo, ciclohexilmetilo, metoxietilo, metoxipropilo, pirrolidinilpropilo o trifluoroetilo;

10 R⁵ es isobutilo, bencilo, clorobencilo, fluorobencilo, bromobencilo, clorofluorobencilo, clorometilbencilo, diclorobencilo, difluorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, carbamoilbencilo, trifluorometilbencilo, metilsulfonilbencilo, metoxicarbonilbencilo, carboxibencilo, metoxietilaminocarbonilbencilo, piperidinilcarbonilbencilo, pirrolidinilcarbonilbencilo, piridinilmetilo, cloropiridinilmetilo, metilpiridinilmetilo, pirimidinilmetilo o metilpirimidinilmetilo;

15 R⁶ es H, acetoximetilo, acetoxietilo o dimetilpropanoiloximetilo;

R⁷ es H, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, acetilo, pentanoilo, metilpentanoilo, propilpentanoilo, etilbutanoilo, metilbutanoilo o dimetilpropanoilo;

20 R⁸ es H, acetilo, pentanoilo, carboxipropanoilo, etoxicarbonilpropanoilo o benzoilo; siempre que R⁶, R⁷ y R⁸ no sean H simultáneamente; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

25 Otro modo de realización de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁴ es metilo o propilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

30 Otro modo de realización de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ es fenilalquilo C₁₋₆ o piridinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆ y piridinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

35 Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ es bencilo, metilbencilo, clorobencilo o metilpiridinilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxiv) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁵ es bencilo, clorobencilo o metilpiridinilmetilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

40 Otro modo de realización de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁷ es H, alquilo C₁₋₆ o alquicarbonilo C₁₋₁₀; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

45 Otro modo de realización de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁷ es H, etilo, propilo, metilpentanoilo o propilpentanoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

50 Otro modo de realización de la presente invención es (xxvii) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁸ es H, alquicarbonilo C₁₋₆ o carboxialquicarbonilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxviii) un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁸ es H, pentanoilo o carboxipropanoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

55 Otro modo de realización de la presente invención es que (xix) compuestos particulares de fórmula (Ia) son los siguientes:

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]pentanamida;

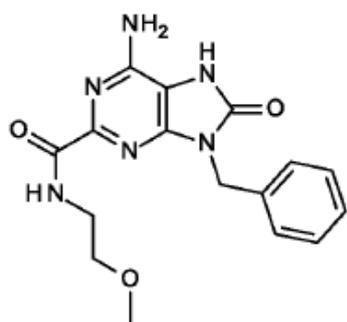
60 N-[[6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-7H-purin-2-il]-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]acetamida;

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-metil-oxo-λ⁴-sulfanilideno]acetamida;

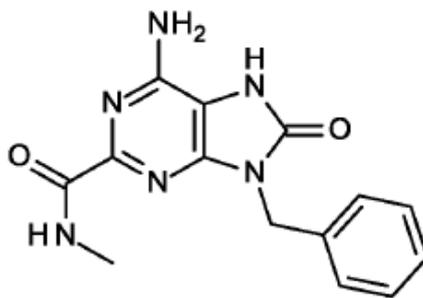
ácido 4-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;

65 ácido 4-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;

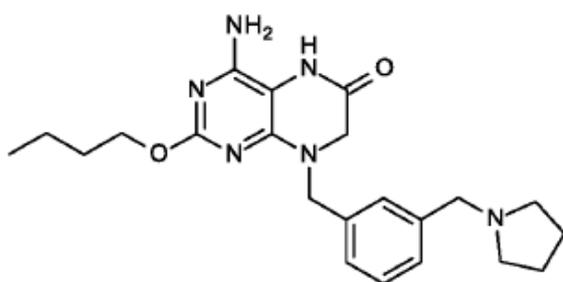
- ácido 4-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;
 4-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-3-oxo-butanoato de etilo;
 5 4-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoato de etilo;
 4-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoato de etilo;
 10 N-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanylidene]benzamida];
 N-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]benzamida];
 N-[[[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]benzamida];
 15 9-bencil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(S-propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 20 9-bencil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 25 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
 N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida;
 N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]acetamida;
 30 N-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il] pentanamida;
 N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-etil-butanamida;
 35 N-[9-[(4-clorofenil) metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-3-metil-butanamida;
 N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-metil-pentanamida;
 N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida;
 40 N-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida;
 acetato de [6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-8-oxo-purin-7-il]metilo;
 45 acetato de [6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metilo;
 [6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metil2,2-dimetilpropanoato;
 y
 50 acetato de 1-[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo;
 o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.
- 55 En algunos modos de realización, se sometieron a prueba compuestos de la presente invención y se compararon con los siguientes compuestos de referencia:



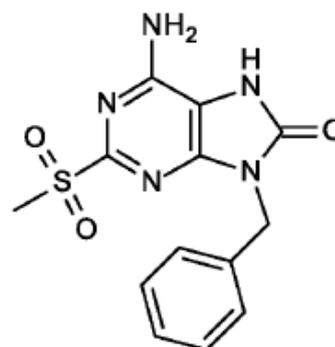
(P-2),



(P-5),



(GS-9620),



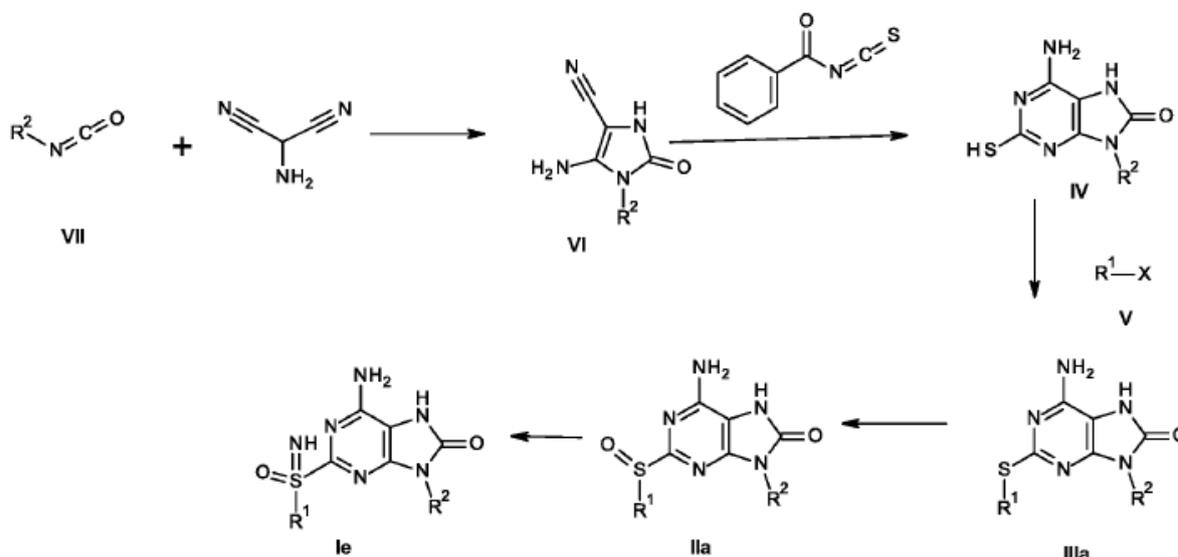
(S-1).

Los compuestos P-2 y P-5 se divulgaron en el documento WO2006117670 como ejemplo 2 y 5 respectivamente, el compuesto GS-9620 se divulgó en el documento US20100143301 como ejemplo 49, el compuesto S-1 se divulgó en el documento JP1999193282.

SÍNTESIS

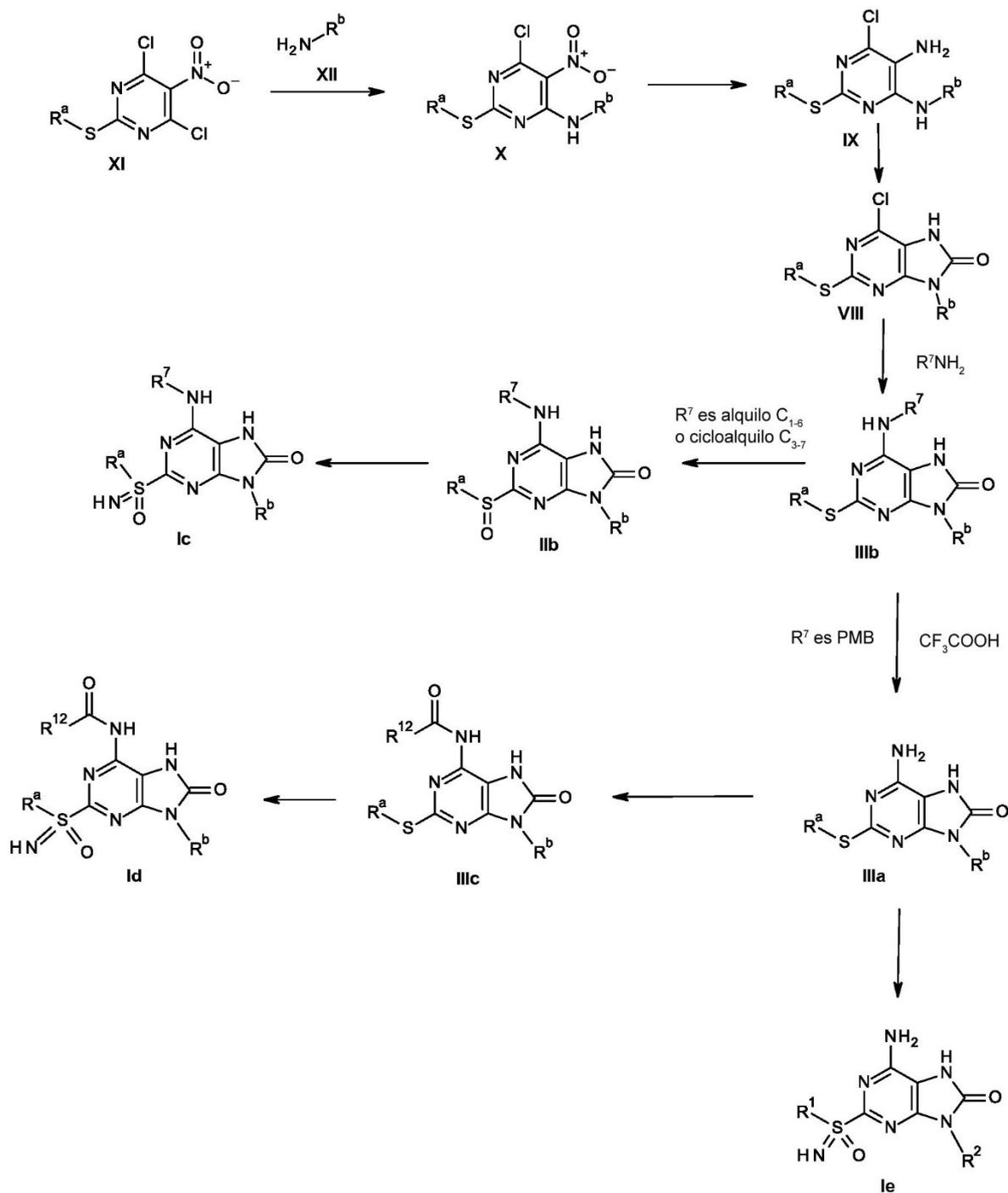
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier medio convencional. Los procedimientos adecuados para sintetizar estos compuestos así como sus materiales de partida se proporcionan en los esquemas a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, R¹ a R¹¹ son como se define anteriormente a menos que se indique de otro modo. Además, y a menos que se establezca explícitamente de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos para un experto en química orgánica.

Esquema 1



5 Un compuesto de fórmula **VI** se prepara por ciclación de isocianato **VII** con aminomalononitrilo *p*-toluenosulfonato. A continuación, se sintetiza el biciclo **IV** por reacción del compuesto de fórmula **VI** con isotiocianato de benzoilo con base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La alquilación del biciclo **IV** con haluro de alquilo **V** en presencia de una base tal como K_2CO_3 , NaH o CS_2CO_3 da el compuesto de fórmula **IIIa**. A continuación, el compuesto de fórmula **IIa** se prepara por oxidación del compuesto de fórmula **IIIa** con un oxidante, tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico, aducto de urea-peróxido de hidrógeno o HIO_4 . Un compuesto de fórmula **IIe** se obtiene por iminación del compuesto de fórmula **IIa** con reactivo de iminación, tal como acida de sodio en ácido, dicho ácido es, por ejemplo, reactivo de Eaton o PPA.

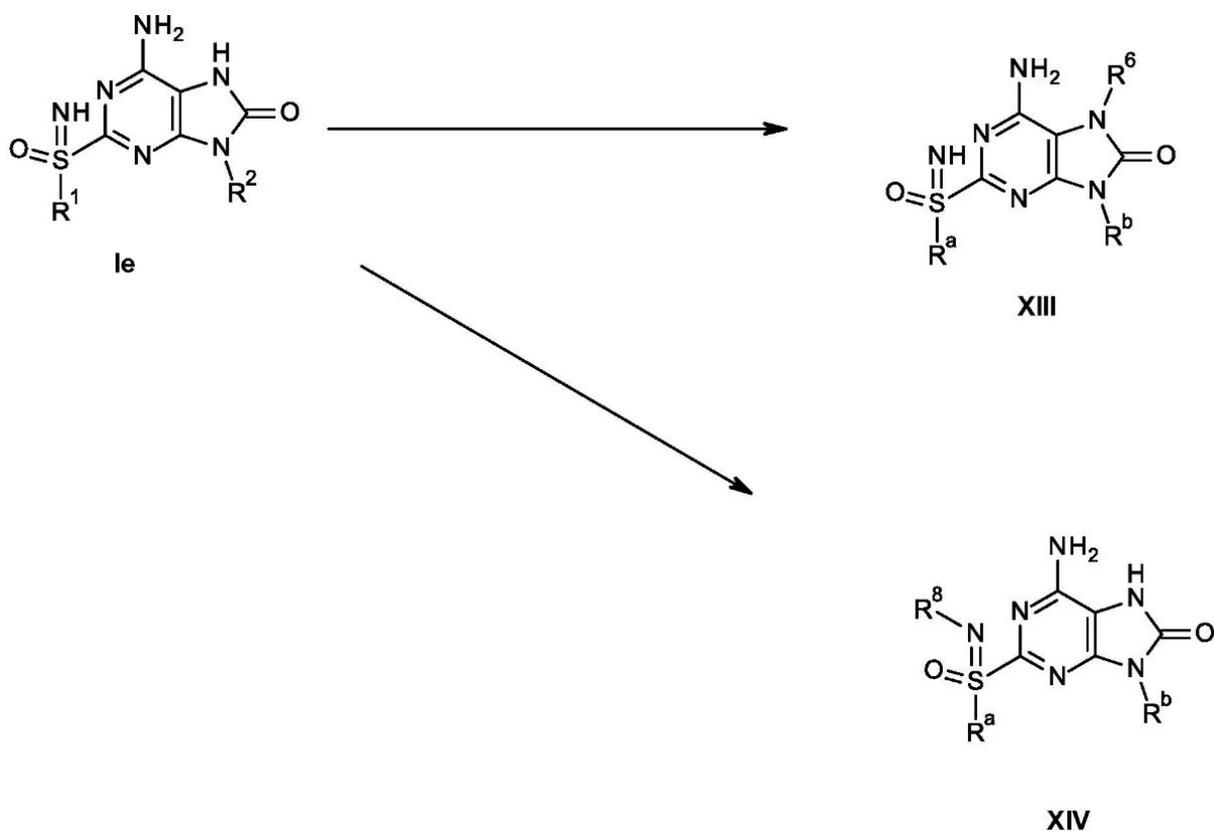
Esquema 2



10

Un compuesto de fórmula **X** se prepara por reacción del compuesto de fórmula **XI** con $R^b \text{NH}_2$. La reducción del compuesto **X** da el compuesto de fórmula **IX**. La ciclación del compuesto de fórmula **IX** con reactivos de ciclación, tales como fosgeno, carbonil diimidazol, carbonato de dietilo o trifosgeno proporciona el compuesto de fórmula **VIII**. Un compuesto de fórmula **IIIb** se prepara tratando el compuesto de fórmula **VIII** con $R^7 \text{NH}_2$ tras calentamiento. Un compuesto de fórmula **IIe** se prepara por desprotección del compuesto de fórmula **IIIb**, mientras que R^7 es PMB con ácido, tal como CF_3COOH , seguido de oxidación con un oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, aducto de urea-peróxido de hidrógeno o HIO_4 e iminación con reactivo de iminación, tal como acida de sodio en ácido, dicho ácido es, por ejemplo, reactivo de Eaton o PPA. Un compuesto de fórmula **IIc** se obtiene por oxidación directa del compuesto de fórmula **IIIb** para dar el compuesto **IIb** mientras que R^7 es alquilo o cicloalquilo, seguido de iminación con reactivo de iminación, tal como acida de sodio en ácido, dicho ácido es, por ejemplo, reactivo de Eaton o PPA. Un compuesto de fórmula **IIa** se obtiene por acilación del compuesto de fórmula **IIIa** para dar el compuesto **IIc**, seguido de oxidación con un oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, aducto de urea-peróxido de hidrógeno o HIO_4 , e iminación con reactivo de iminación, tal como acida de sodio en ácido, dicho ácido es, por ejemplo, reactivo de Eaton o PPA.

Esquema 3



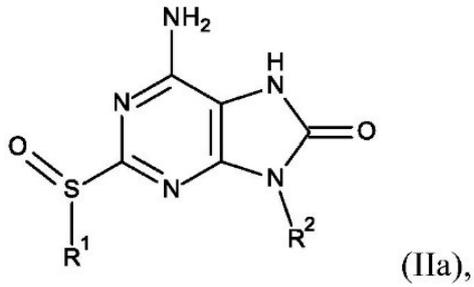
20 R^a es R^1 , R^4 o R^9 ; R^b es R^2 , R^5 o R^{10} .

Los profármacos de fórmula **XIII** o **XIV** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 3**.

25 Un compuesto de fórmula **XIII** se sintetiza por alquilación de compuestos originales activos de fórmula **Ie** con haloéster, tal como acetato de clorometilo. Un compuesto de fórmula **XIV** se sintetiza por reacción del compuesto original activo de fórmula **Ie** con anhídrido carboxílico, tal como anhídrido acético, o cloruro de acilo, tal como 4-cloro-4-oxo-butanoato.

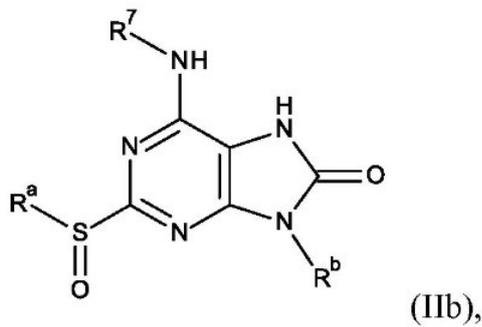
30 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende la reacción de:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa),



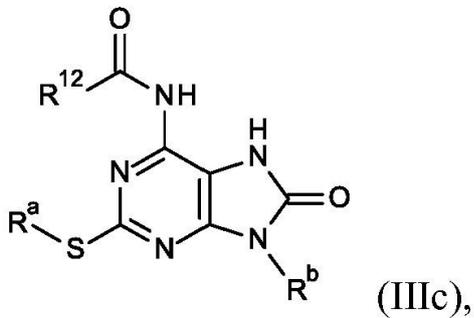
con un reactivo de iminación;

- 5 (b) la reacción de un compuesto de fórmula (IIb),



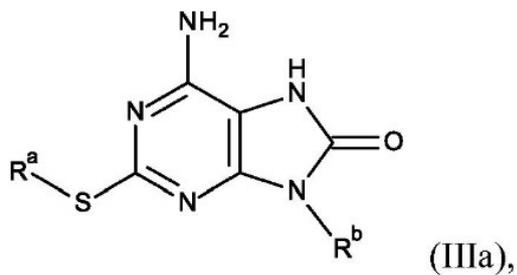
con un reactivo de iminación; en la que R^a es R¹ o R⁴, R^b es R² o R⁵, R⁷ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

- 10 (c) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIc),



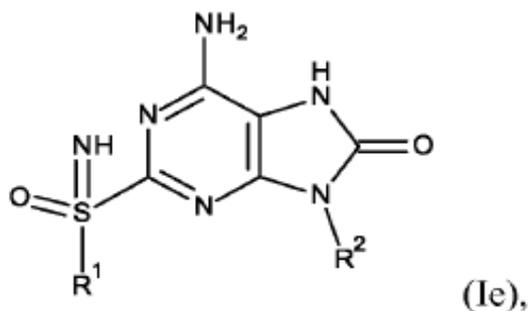
- 15 con un oxidante seguido de un reactivo de iminación, en la que R^a es R¹ o R⁴, R^b es R² o R⁵, R¹² es alquilo C₁₋₁₀;

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa),



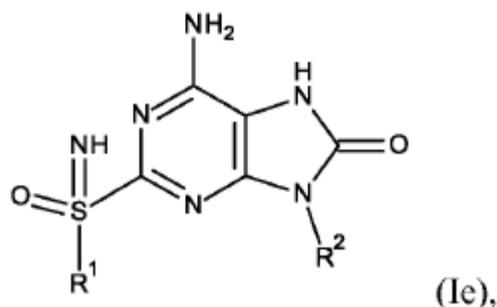
- 20 con un oxidante seguido de un reactivo de iminación, en la que R^a es R¹ o R⁴, R^b es R² o R⁵;

(e) la reacción de un compuesto de fórmula (Ie),



con haloéster;

- 5 (f) la reacción de un compuesto de fórmula (Ie),



con anhídrido carboxílico o cloruro de acilo;

- 10 en la que R^a, R^b, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷ y R¹² son como se define anteriormente.

En las etapas (a), (b), (c) y (d), el reactivo de iminación puede ser, por ejemplo, acida de sodio en ácido, dicho ácido puede ser, por ejemplo, reactivo de Eaton o PPA.

- 15 En las etapas (c) y (d), el oxidante puede ser, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, aducto de urea-peróxido de hidrógeno o HIO₄.

En la etapa (e), el haloéster puede ser, por ejemplo, acetato de clorometilo.

- 20 En la etapa (f), el anhídrido carboxílico puede ser, por ejemplo, anhídrido acético; el cloruro de acilo puede ser 4-cloro-4-oxo-butanoato.

Cuando se fabrica un compuesto de fórmula (I) e (Ia) de acuerdo con el procedimiento anterior también es un objetivo de la invención.

- 25

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

- Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, se pueden formular los compuestos de fórmula (I) o sus profármacos mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía en cualquier valor desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o sus profármacos se formulan en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus profármacos son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

- 40 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y

es la cantidad mínima necesaria para activar el receptor TLR7 y dar lugar a producir INF- α y otras citocinas, que se pueden usar, pero no están limitadas, para el tratamiento o la prevención de pacientes con infección vírica por hepatitis B y/o C.

5 En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otro modo de realización, las formas de dosificación unitaria orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desean para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

20 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

35 Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente de 20 a 1000 mg del compuesto de la invención compuesto con aproximadamente de 30 a 90 mg de lactosa anhidra, aproximadamente de 5 a 40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente de 1 a 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, se mezclan los ingredientes en polvo y, a continuación, se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir en una forma de comprimido usando un equipo convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo, de 20 a 1000 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón de fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrones, para eliminar impurezas y contaminantes.

45 Un modo de realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus profármacos, fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables o enantiómeros o diastereómeros del mismo.

50 Otro modo de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus profármacos, fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables o enantiómeros o diastereómeros del mismo, conjuntamente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Otro modo de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus profármacos, fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables o enantiómeros o diastereómeros del mismo para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

INDICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

60 La presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una infección vírica por hepatitis B y/o una infección vírica por hepatitis C en un paciente que lo necesite.

65 La presente invención divulga además procedimientos para introducir una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sus profármacos u otros compuestos de la invención en la circulación sanguínea de un paciente para el tratamiento y/o la prevención de una infección vírica por hepatitis B y/o C.

Los compuestos de la presente invención son adecuados en particular para su uso en el tratamiento de pacientes humanos. En particular, los compuestos y dosis de la presente invención pueden ser útiles para, pero sin limitarse a, el tratamiento de pacientes infectados por el VHB y/o VHC. Los compuestos y dosis de la presente invención también son útiles para el tratamiento de pacientes sometidos a otros tratamientos antivíricos. Los compuestos de la presente invención son útiles en particular para el tratamiento profiláctico de pacientes con riesgo de infección vírica. Estos pacientes incluyen, pero no se limitan a, profesionales sanitarios, por ejemplo, médicos, personal de enfermería, cuidadores de unidades de cuidados paliativos; personal militar; maestros trabajadores de cuidado infantil; pacientes que viajan o viven en lugares extranjeros, en particular lugares del tercer mundo, incluyendo trabajadores sociales, misioneros y diplomáticos extranjeros. Finalmente, los compuestos para su uso y composiciones incluyen el tratamiento de pacientes refractarios o pacientes resistentes al tratamiento tal como resistencia a inhibidores de la retrotranscriptasa, inhibidores de la proteasa, etc.

Otro modo de realización incluye compuestos de fórmula (I), o enantiómeros, diastereómeros, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de una infección vírica por hepatitis B y/o una infección vírica por hepatitis C en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto.

EJEMPLOS

La invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

ABREVIATURAS

ac.	acuoso
BSA:	<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida
CDCl ₃ :	cloroformo deuterado
CD ₃ OD:	metanol deuterado
CDI:	<i>N,N'</i> -carbonil diimidazol
DIEPA:	<i>N,N</i> -dietilpropilamina
DMF:	dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
DBU:	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DPPA	difenilfosforilacida
CE ₅₀ :	la concentración molar de un agonista, que produce un 50 % de la respuesta máxima posible para ese agonista.
EDC:	<i>N</i> 1-((etilimino)metileno)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetilpropano-1,3-diamina
EtOAc o EA:	acetato de etilo
HATU:	hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
h:	hora(s)
HPLC:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
HOBt:	<i>N</i> -hidroxibenzotriazol
MS (ESI):	espectroscopia de masas (ionización por pulverización electrónica)
m-CPBA:	ácido 3-cloroperbenzoico
min	minuto(s)
MTEB:	metil <i>tert</i> -butil éter
RMN:	resonancia magnética nuclear
NMP:	<i>N</i> -metilpirrolidona
obsd.	observado
PE:	éter de petróleo
PMB:	<i>p</i> -metoxibencilo
PPA:	poli(ácido fosfórico)
TA o ta:	temperatura ambiente
sat.	saturado
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano
TEA:	triethylamina
v/v	proporción en volumen

CONDICIONES EXPERIMENTALES GENERALES

Los intermedios y los compuestos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25, ii) instrumento de cromatografía CombiFlash de ISCO. Marca de gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) n.º de registro de CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrones; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermedios y los compuestos finales se purificaron por HPLC preparativa en columna de fase inversa usando una columna X Bridge™ Perp C₁₈ (5 μm, OBD™ 30 × 100 mm) o una columna SunFire™ Perp C₁₈ (5 μm, OBD™ 30 × 100 mm).

Los espectros de LC/MS se obtuvieron usando una Waters UPLC-SQD Mass. Las condiciones estándar de LC/MS fueron como sigue (tiempo de ejecución 3 minutos):

condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo al 1 % en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;

condición básica: A: NH₃H₂O al 0,05 % en H₂O; B: acetonitrilo;

Espectros de masas (EM): en general solo se informa de los iones que indican la masa original, y a menos que se establezca de otro modo el ion de masa citado es el ion de masa positivo (M+H)⁺.

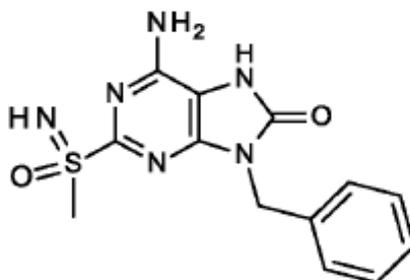
Los espectros de RMN se obtuvieron usando un sistema Avance de Bruker de 400 MHz.

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en atmósfera de argón. Los reactivos se usaron como se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación adicional a menos que se mencione de otro modo.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

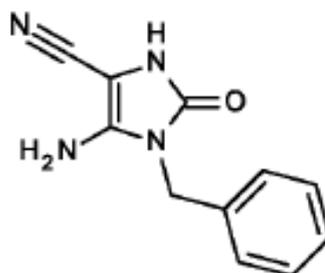
Ejemplo 1

6-Amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



1

Etapa 1: Preparación de 4-amino-3-bencil-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo

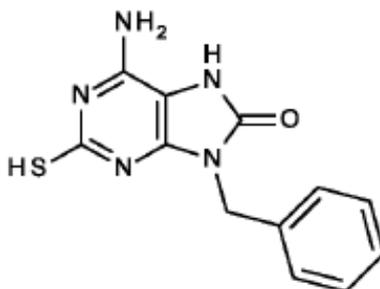


1a

A una solución de *p*-toluenosulfonato de aminomalonitrilo (25 g, 98,5 mmol, TCI, número de catálogo: A1119-25G) en THF seco (100 ml) se le añadió isocianato de bencilo (13,2 g, 98,5 mmol) y TEA (10,2 g, 79,0 mmol) a TA. Después de agitar a ta durante 24 h, la reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml) dos veces y se extrajo con solución de hidróxido de sodio (50 ml, 1 N) dos veces. La capa combinada de solución de hidróxido de sodio se neutralizó con una solución de hidrogenosulfato de sodio al 10 % en peso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró en 2-

isopropoxipropano y, a continuación, la suspensión se filtró para dar 4-amino-3-bencil-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **1a**) como un sólido amarillo (15 g), el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 215.

5 **Etapla 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona**

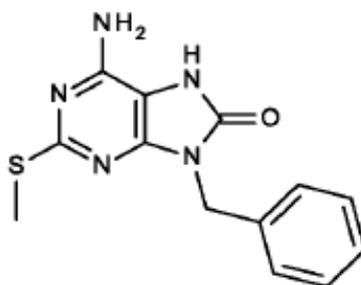


1b

10 A una solución de 4-amino-3-bencil-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (15,0 g, 70,0 mmol, compuesto **1a**) en THF (700 ml) se le añadió benzoilisotiocianato (28,6 g, 175,1 mmol, TCI, número de catálogo: A11596-100G) gota a gota. Después de agitar a TA durante 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración.

15 A una solución del precipitado obtenido en THF (700 ml) se le añadió hidróxido de sodio (70 ml, 2 N). La mezcla se calentó a reflujo durante 50 h y, a continuación, se acidificó a pH 3 con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 10 % en peso. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar un producto en bruto 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (8,1 g, compuesto **1b**) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 274.

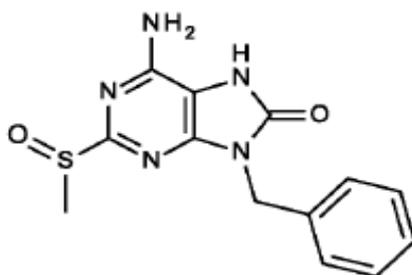
20 **Etapla 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



1c

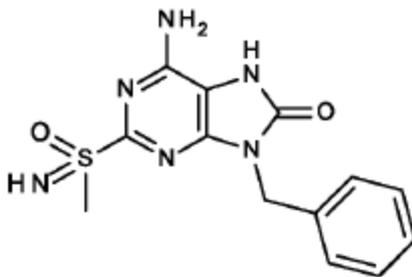
25 A una solución de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (5,46 g, 20,0 mmol, compuesto **1b**) en DMF se le añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20,0 mmol). Además, a continuación, a la solución anterior se le añadió lentamente yoduro de metilo (2,84 g, 20,0 mmol) en DMF (5,0 ml). Después de agitar a TA durante 12 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), a continuación se acidificó con solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 10 % en peso y se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (4,9 g, compuesto **1c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288.

Etapla 4: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfinilo-7*H*-purin-8-ona

**1d**

A una suspensión del compuesto 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,5 g, 8,7 mmol, compuesto **1c**) en DCM/MeOH (500 ml, v/v = 1:1) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,15 g, 8,7 mmol, 70 % de pureza, Aldrich, número de catálogo: 273031-100G). Después de agitar la reacción durante 2 h, el volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío hasta aproximadamente 50 ml. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,0 g, compuesto **1d**) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona

**1**

A una solución de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,4 g, 4,6 mmol, compuesto **1d**) en reactivo de Eaton (40 ml, pentóxido de fósforo, 7,5 % en peso en ácido metanosulfónico, Aldrich, número de catálogo: 380814-100ML) se le añadió acida de sodio (360 mg, 5,5 mmol) a 50 °C. Después de agitarse a esta temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en solución acuosa sat. de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con *n*-BuOH (100 ml) dos veces, y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se sometió a purificación por HPLC para dar 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona (900 mg, compuesto **1**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,6 (s. a., 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,07 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,18 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319.

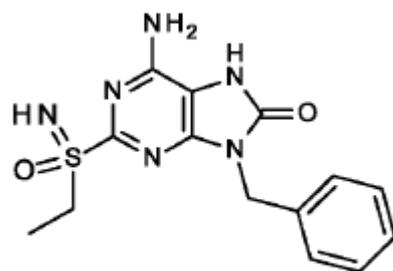
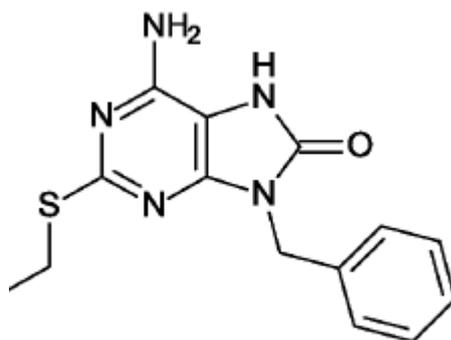
La separación del compuesto del **ejemplo 1** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 1-A** (elución más rápida, 7,1 mg) y el **ejemplo 1-B** (elución más lenta, 9,1 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak OJ-3).

Ejemplo 1-A: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,06 (s. a., 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 6,98 (s. a., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (s. a., 1H), 3,18 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319.

Ejemplo 1B: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,06 (s. a., 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 6,98 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (s. a., 1H), 3,18 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319.

Ejemplo 2

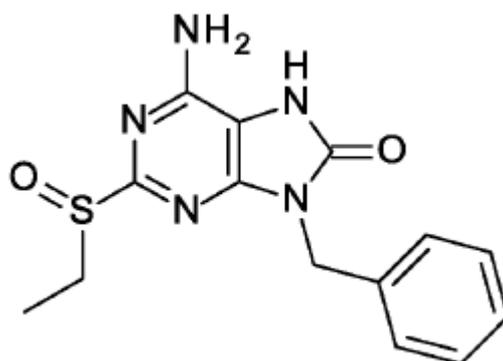
6-amino-9-bencil-2-(etilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona

**2****Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-etilsulfanil-7H-purin-8-ona****2a**

5

El compuesto **2a** se preparó de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando bromuro de etilo en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-etilsulfanil-7H-purin-8-ona (500 mg, compuesto **2a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 302.

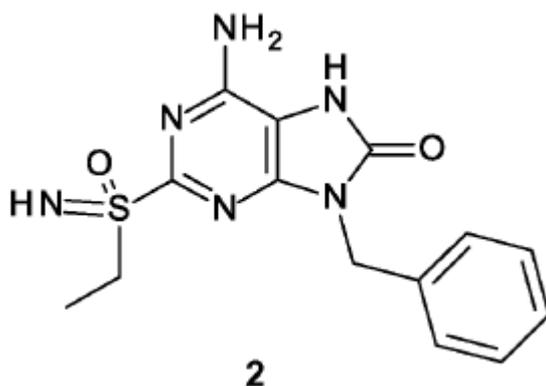
10

Etapa 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona**2b**

15 Se preparó compuesto **2b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-etilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **2a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-etilsulfanil-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **2b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 318.

20

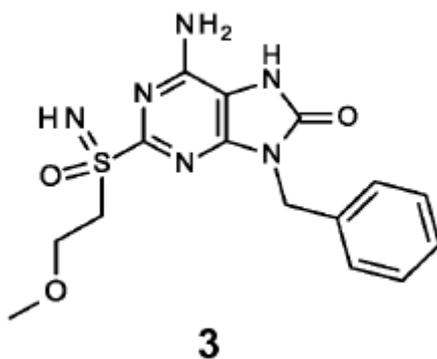
Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



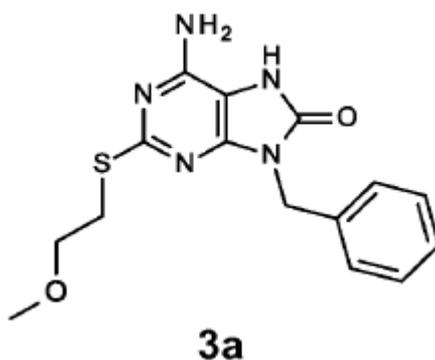
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-etilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **2b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(etilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (12 mg, compuesto **2**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,43 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,44-3,62 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 333.

Ejemplo 3

6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona

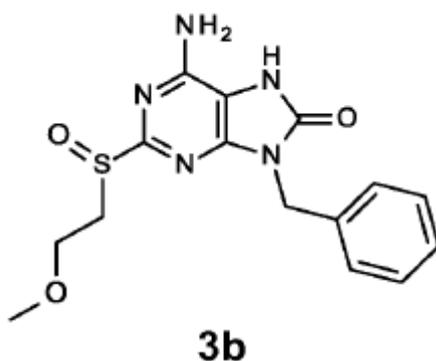


15 Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfanil)-7H-purin-8-ona



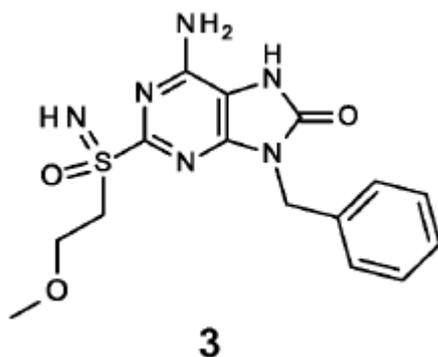
Se preparó compuesto **3a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 2-bromoetil metil éter (TCl, número de catálogo: B1242-250G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfanil)-7H-purin-8-ona (600 mg, compuesto **3a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 332.

Etapa 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonil)-7H-purin-8-ona



Se preparó compuesto **3b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfanil)-7H-purin-8-ona (compuesto **3a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfanil)-7H-purin-8-ona (350 mg, compuesto **3b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 348.

Etapla 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-metoxietilsulfonimidoil-7H-purin-8-ona (compuesto **3b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfonimidoil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (21 mg, **ejemplo 3**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,44 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

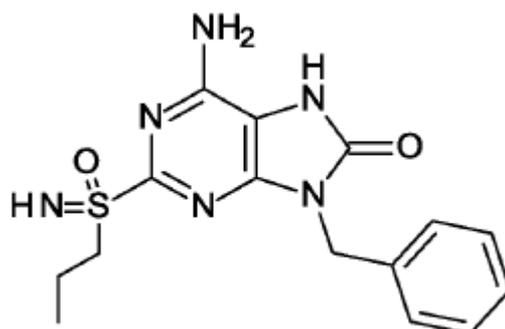
La separación del compuesto del **ejemplo 3** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 3-A** (elución más rápida, 7,0 mg) y el **ejemplo 3-B** (elución más lenta, 5,0 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak AS-3).

Ejemplo 3-A: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,43 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

Ejemplo 3-B: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,44 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

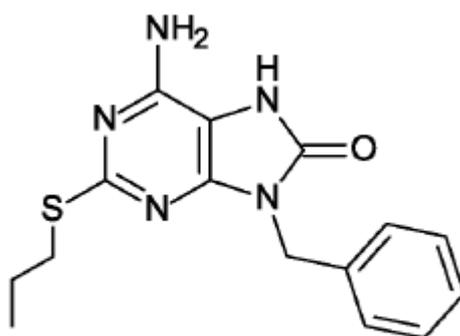
Ejemplo 4

6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



4

Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2-propilsulfanil)-7H-purin-8-ona



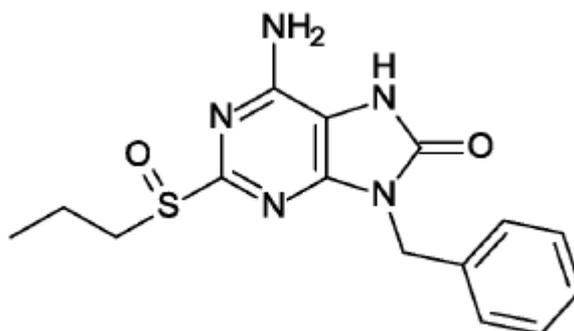
4a

5

Se preparó compuesto **4a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3**, usando 1-bromopropano (TCI, número de catálogo: B0638-500G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (240 mg, compuesto **4a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316.

10

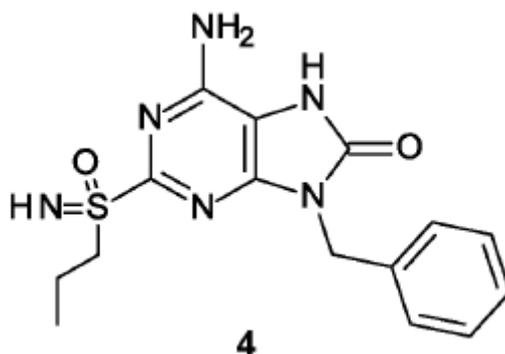
Etapa 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



4b

15 Se preparó compuesto **4b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **4a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-propilsulfonil)-7H-purin-8-ona (210 mg, compuesto **4b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

20 **Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-(2-propilsulfonil)-7H-purin-8-ona (compuesto **4b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2metilsulfonil)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (80 mg, **ejemplo 4**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,65 (s. a., 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 6,98 (s. a., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,33 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H) MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 347.

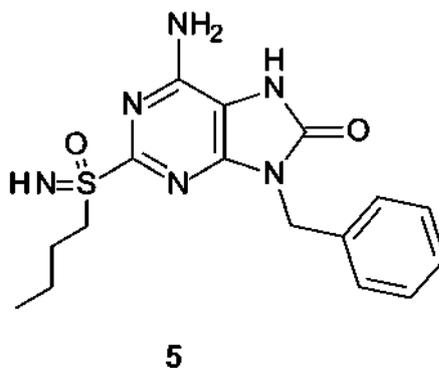
La separación del compuesto del **ejemplo 4** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 4-A** (elución más lenta, 500 mg) y el **ejemplo 4-B** (elución más rápida, 490 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO $_2$ en columna ChiralPak AS-3).

Ejemplo 4-A: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,52 (s. a., 1H), 7,25-7,41 (m, 5H), 6,96 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,24-3,42 (m, 2H), 1,52-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H).

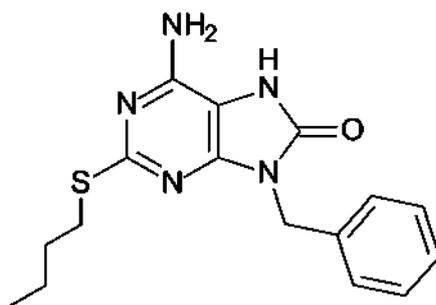
Ejemplo 4-B: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,01 (s. a., 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 6,97 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,26-3,41 (m, 2H), 1,56-1,73 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H).

Ejemplo 5

6-amino-9-bencil-2-(butilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona

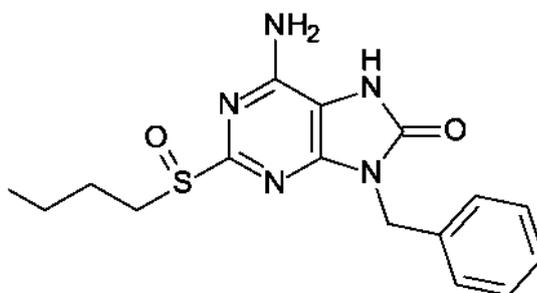


Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-butilsulfanil-7H-purin-8-ona

**5a**

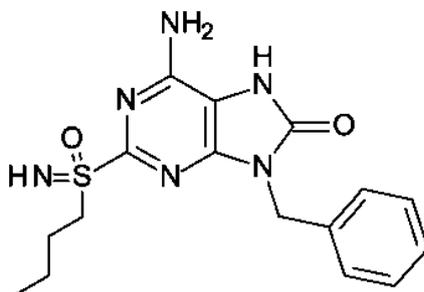
Se preparó compuesto **5a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 1-bromobutano (TCI, número de catálogo: B560-500G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-butilsulfanil-7H-purin-8-ona (600 mg, compuesto **5a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

Etapas 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-butilsulfonil-7H-purin-8-ona

**5b**

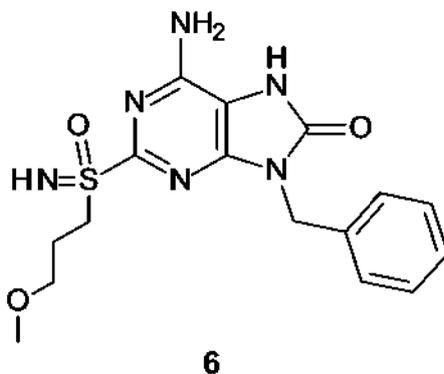
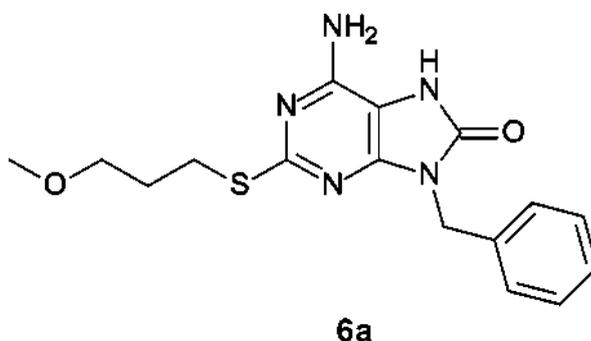
Se preparó compuesto **5b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-butilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **5a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-butilsulfonil)-7H-purin-8-ona (400 mg, compuesto **5b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

Etapas 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(butilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

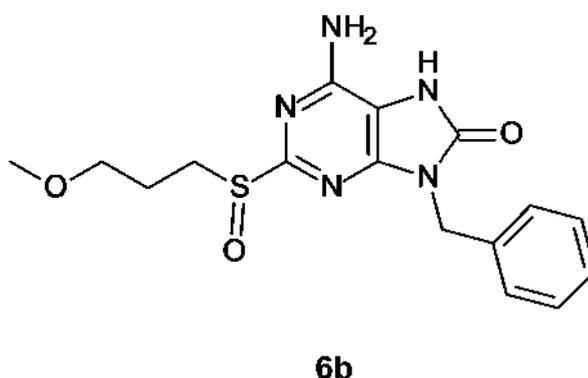
**5**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-(2-butilsulfonil)-7H-purin-8-ona (compuesto **5b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2-metilsulfonil)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(butilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (40 mg, **ejemplo 5**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 6,97 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Ejemplo 6

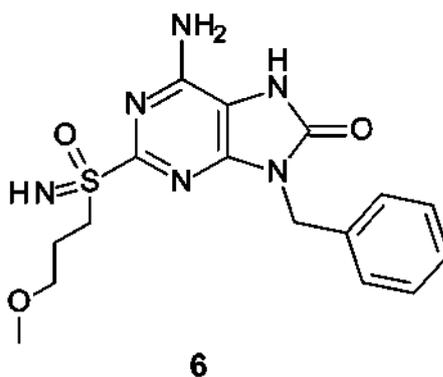
6-amino-9-bencil-2-(3-metoxipropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**5 Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(3-metoxipropilsulfanil)-7H-purin-8-ona**

Se preparó el compuesto **6a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 1-bromo-3-metoxilpropano (TCI, número de catálogo: B3499-25G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-metoxipropilsulfanil-7H-purin-8-ona (220 mg, compuesto **6a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

Etapa 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(3-metoxipropilsulfinil)-7H-purin-8-ona

Se preparó compuesto **6b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **6a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxipropilsulfanil)-7H-purin-8-ona (110 mg, compuesto **6b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 362.

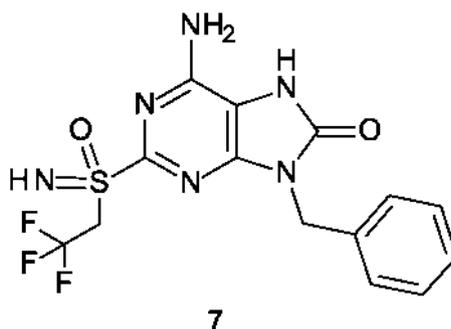
Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(butil-sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



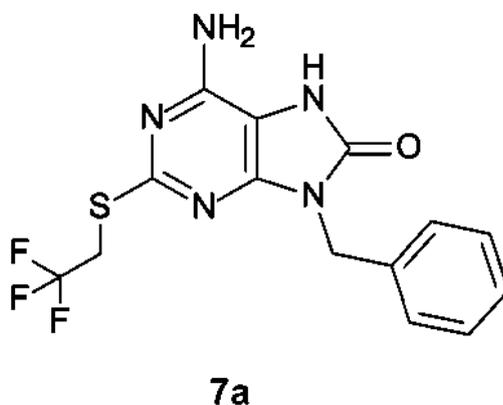
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-(2-metoxipropilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **6b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2-metilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(metoxipropilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (20 mg, **ejemplo 6**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,00 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,86 (m, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 377.

Ejemplo 7

6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona

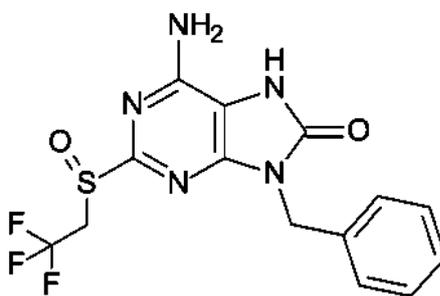


Etapla 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona



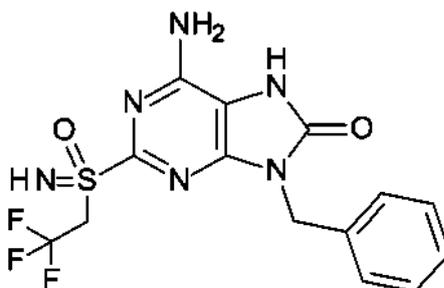
Se preparó compuesto **7a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo (TCl, número de catálogo: T1148-25G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetil)sulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **7a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 356.

Etapla 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona

**7b**

Se preparó compuesto **7b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2,2,2-trifluoroetilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **7a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **7b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372.

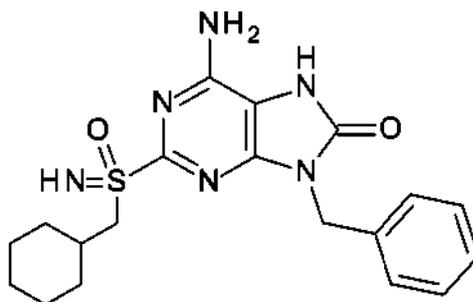
Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**7**

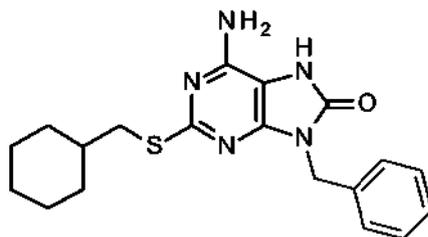
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **7b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2-metilsulfanyl)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (20 mg, **ejemplo 7**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,59 (s. a., 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,06 (s. a., 2H), 4,95-5,01 (m, 3H), 4,85 (qd, *J* = 10,02, 15,37 Hz, 1H), 4,63 (qd, *J* = 9,92, 15,40 Hz, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Ejemplo 8

6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

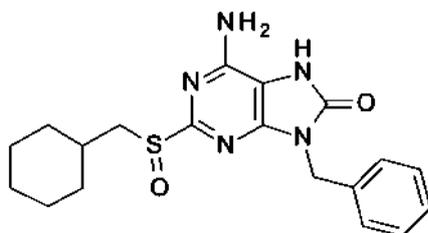
**8**

Etapa 1: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfanil)-7H-purin-8-ona

**8a**

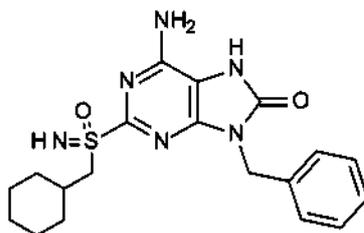
5 Se preparó compuesto **8a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando bromuro de ciclohexilmetilo (TCI, número de catálogo: B1708-25G) en lugar de yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-ciclohexilmetilsulfanil-7H-purin-8-ona (260 mg, compuesto **8a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 370.

Etapas 2: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfinil)-7H-purin-8-ona

**8b**

10 Se preparó compuesto **8b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-bencil-2-ciclohexilmetilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **8a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(2-ciclohexilmetilsulfinil)-7H-purin-8-ona (120 mg, compuesto **8b**) como un sólido blanco.
 15 MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386.

Etapas 3: Preparación de 6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

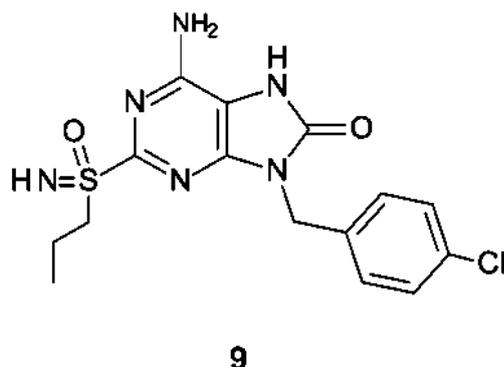
**8**

20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-bencil-2-(2-ciclohexilmetilsulfinil)-7H-purin-8-ona (compuesto **8b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (40 mg, **ejemplo 8**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,59 (s. a., 1H), 7,27-7,33 (m, 5H), 6,97 (s. a., 2H),
 25 4,97 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 1,54-1,86 (m, 5H), 0,89-1,12 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

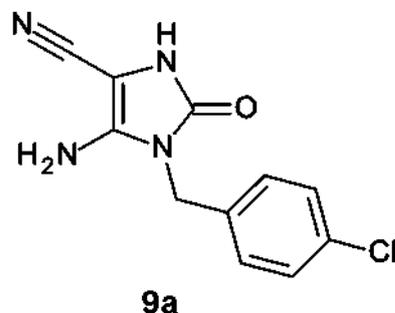
Ejemplo 9

6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

30



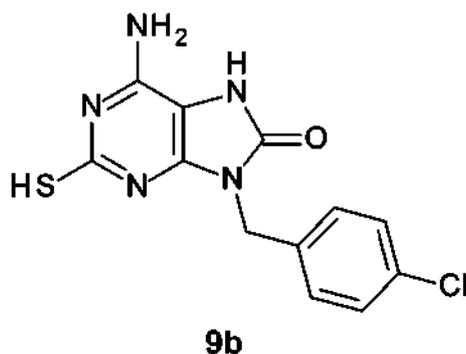
Etap 1: Preparación de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo



5

A una solución de trifosgeno (5,9 g, 20 mmol) en THF seco (40 ml) se le añadió (4-clorofenil)metilamina (8,5 g, 60 mmol, Accela ChemBio Inc, número de catálogo: SY004062-25g) y DIPEA (12,4 g, 96 mmol) en THF seco (80 ml) a -80 °C. La solución se agitó a -80 °C durante 15 min. Se le añadió una solución de *p*-toluenosulfonato de aminomalononitrilo (15,2 g, 60 mmol, TCI, número de catálogo: A1119-25G) y DIPEA (6,2 g, 48 mmol) en THF seco (40 ml) a -80 °C. Después de agitar a TA durante 24 h, la reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml) dos veces y se extrajo con solución de hidróxido de sodio (50 ml, 1 N) dos veces. La capa combinada de solución de hidróxido de sodio se neutralizó con una solución de hidrogenosulfato de sodio al 10 % en peso y se extrajo con EtOAc. A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituroó con éter dietílico y, a continuación, la mezcla se filtró para dar 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (8,0 g, compuesto **9a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 249.

Etap 2: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona

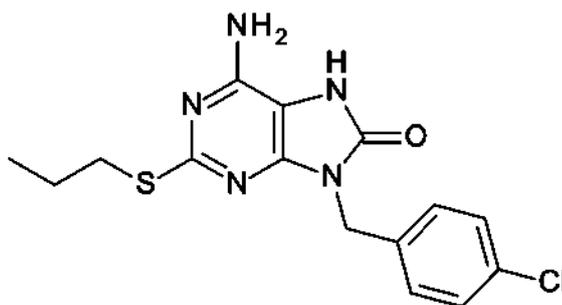


A una solución de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (8,0 g, 32,0 mmol, compuesto **9a**) en THF (100 ml) se le añadió benzoilisotiocianato (11,5 g, 70,4 mmol, TCI, número de catálogo: A11596-100G) gota a gota. Después de agitar a TA durante 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. El residuo se trituroó en éter dietílico (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración.

25

5 A una solución del precipitado obtenido en THF (300 ml) se le añadió hidróxido de sodio (30 ml, 2 N). La mezcla se calentó a reflujo durante 50 h y, a continuación, se acidificó a pH 3 con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 10 % en peso. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar un producto en bruto 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **9b**) como un sólido amarillo (6,4 g) El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

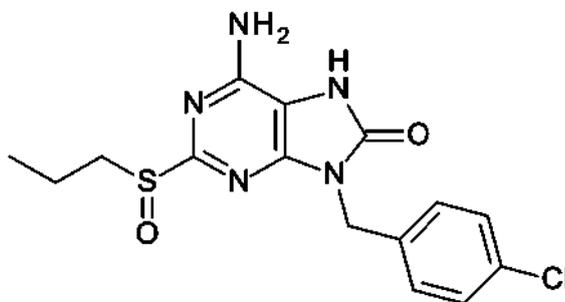
Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



10 **9c**

15 Se preparó compuesto **9c** de forma análoga al ejemplo 1, etapa 3 usando bromuro de *n*-propilo y 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **9b**) en lugar de yoduro de metilo y 6-amino-9-fenilmetil-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (800 mg, compuesto **9c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

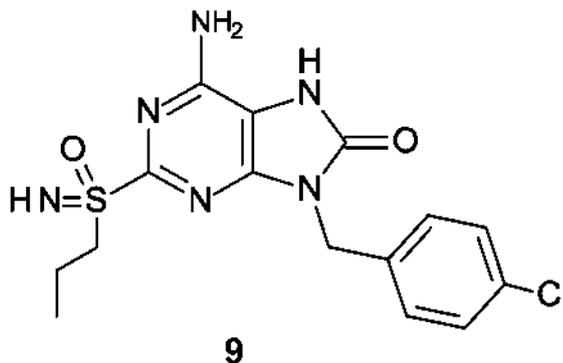
Etapa 4: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



20 **9d**

25 Se preparó compuesto **9d** de forma análoga al ejemplo 1, etapa 4 usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **9c**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (150 mg, compuesto **9d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **9d**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (25 mg, **ejemplo 9**) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,60 (s. a., 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 6,98 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,25-3,41 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

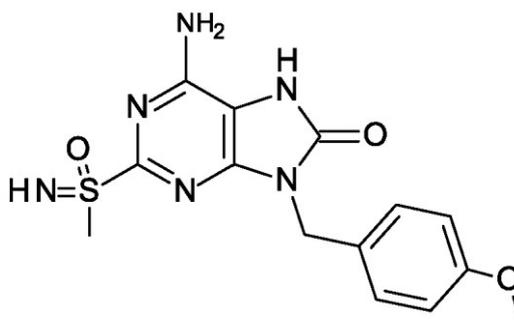
La separación del compuesto del **ejemplo 9** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 9-A** (elución más rápida, 21 mg) y el **ejemplo 9-B** (elución más lenta, 10 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % - 40 % (DEA al 0,05 %)/ CO_2 en columna ChiralPak OJ-3).

Ejemplo 9-A: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,63 (s. a., 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 6,99 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (s. a., 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

Ejemplo 9-B: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,63 (s. a., 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 6,99 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (s. a., 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 381.

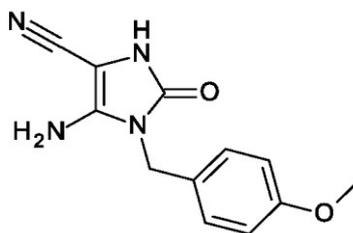
Ejemplo 10

6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona



10

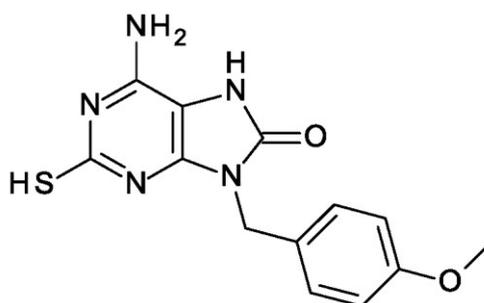
Etapas 1: Preparación de 4-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo



10a

5 Se preparó compuesto **10a** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 1** usando (4-metoxifenil)metilamina en lugar de 4-clorofenilmetilamina. Se preparó 4-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (7,5 g, compuesto **10a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 245.

Etapla 2: Preparación de 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona

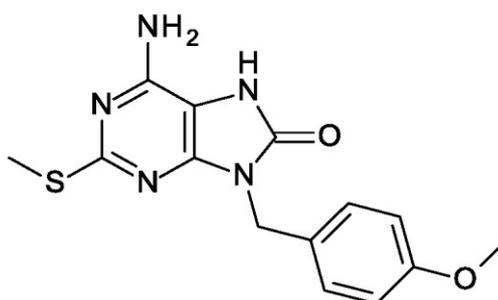


10b

10 Se preparó compuesto **10b** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 2** usando 4-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **10a**) en lugar de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **9a**). Se preparó 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (11,4 g, compuesto **10b**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304.

15

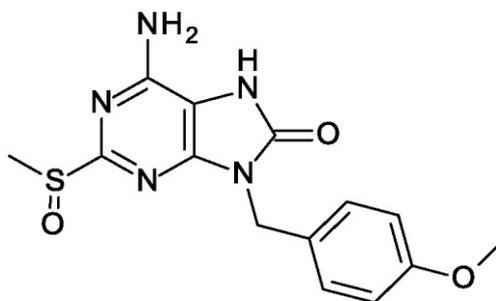
Etapla 3: Preparación de 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona



10c

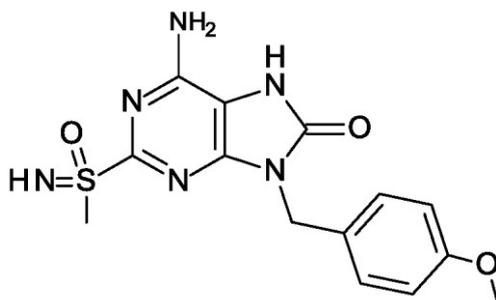
20 Se preparó compuesto **10c** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **10b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se preparó 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (2,3 g, compuesto **10c**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 318.

25 **Etapla 4: Preparación de 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfinil-7H-purin-8-ona**

**10d**

Se preparó compuesto **10d** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **10c**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se preparó 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (130 mg, compuesto **10d**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**10**

10

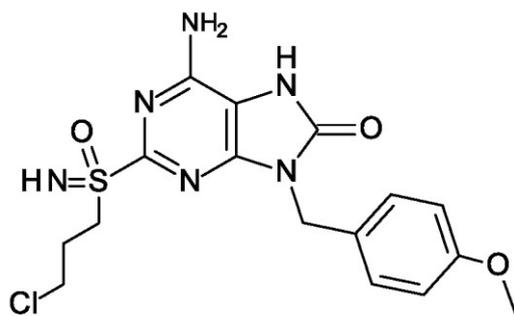
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **10d**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se preparó 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (10 mg, **ejemplo 10**) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (s. a., 1H), 7,32 (t, *J* = 6,41 Hz, 2H), 6,95 (s. a., 2H), 6,89 (t, *J* = 6,38 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

15

Ejemplo 11

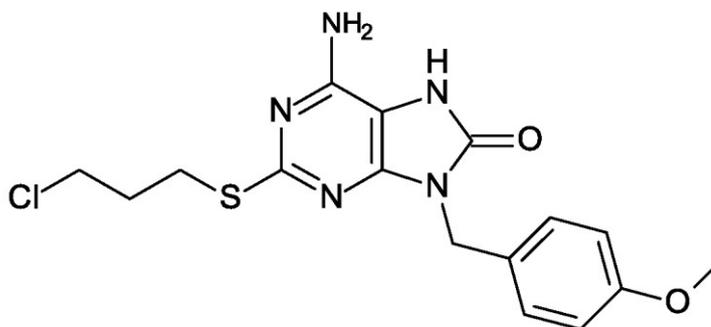
20

6-amino-2-(3-cloropropilsulfonimidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona



11

Etapas 1: Preparación de 6-amino-2-(3-cloropropilsulfanil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona



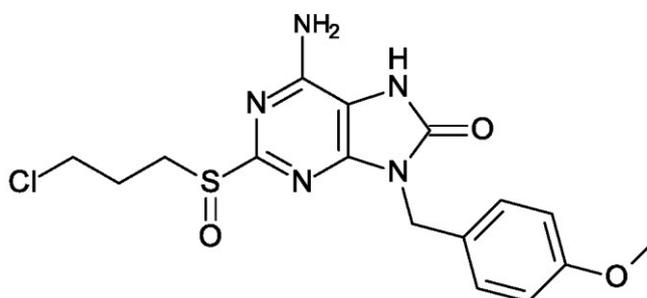
11a

5

Se preparó compuesto **11a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 1-bromo-3-cloro-propano y 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **10b**) en lugar de yoduro de metilo y 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se obtuvo 6-amino-2-(3-cloropropilsulfanil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (3,2 g, compuesto **11a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

10

Etapas 2: Preparación de 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona



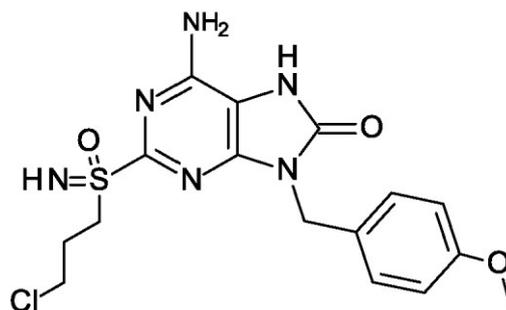
11b

15

Se preparó compuesto **11b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-2-(3-cloropropilsulfanil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (compuesto **11a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (1,3 g, compuesto **11b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 396.

20

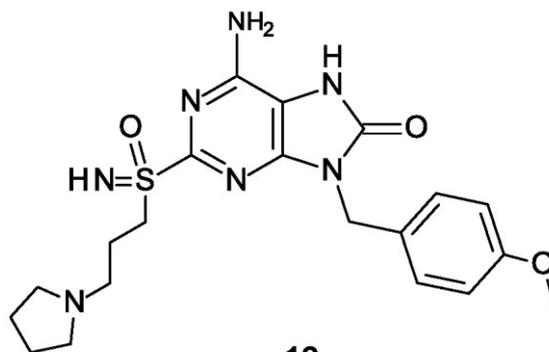
Etapas 3: Preparación de 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonimidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona



11

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (compuesto **11b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2-metilsulfonil)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonamidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (40 mg, **ejemplo 11**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,53 (s. a., 1H), 7,32 (t, $J = 6,41$ Hz, 2H), 6,95 (s. a., 2H), 6,89 (t, $J = 6,38$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,13 (m, 2H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 411.

10

Ejemplo 12**6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropilsulfonamidoil)-7H-purin-8-ona**

12

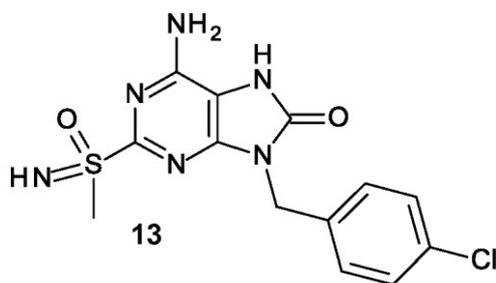
15

A una solución de 6-amino-2-(3-cloropropilsulfonamidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona (150 mg, compuesto **11**) en DMSO (5 ml) se le añadió pirrolidina (0,9 ml, 11,0 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (60 ml), se extrajo con EtOAc (60 ml) tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropilsulfonamidoil)-7H-purin-8-ona (26 mg, **ejemplo 12**) como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,88 (s. a., 1H), 7,29 (t, $J = 6,41$ Hz, 2H), 7,05 (s. a., 2H), 6,88 (t, $J = 6,38$ Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 4H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 446.

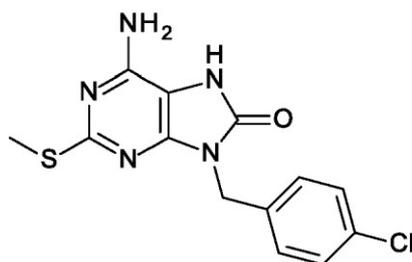
20

25

Ejemplo 13**6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(metilsulfonamidoil)-7H-purin-8-ona**



Etapas 1: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona

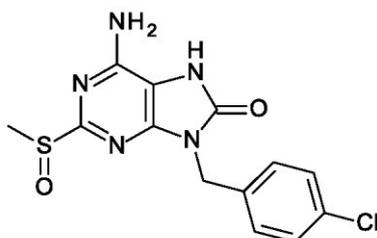


5

Se preparó compuesto **13a** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **9b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,2 g, compuesto **13a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 322.

10

Etapas 2: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfonil-7H-purin-8-ona

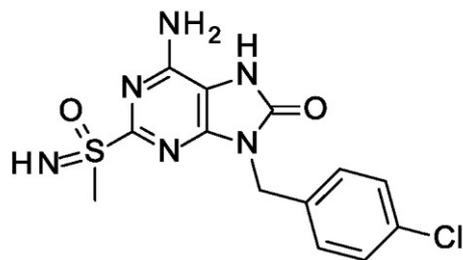


15

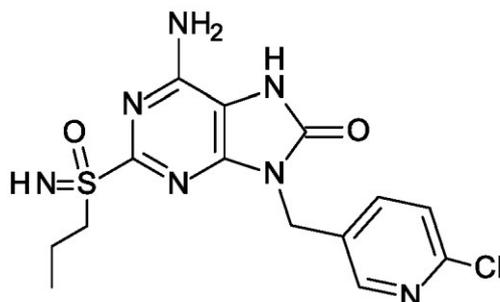
Se preparó compuesto **13b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **13a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (148 mg, compuesto **13b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 338.

20

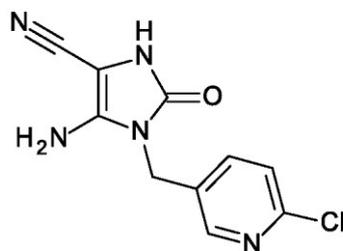
Etapas 3: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**13**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **13b**) en lugar de usar 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (7 mg, **ejemplo 13**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,53 (s. a., 1H), 7,36-7,51 (m, 4H), 6,98 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,18 (s, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 353.

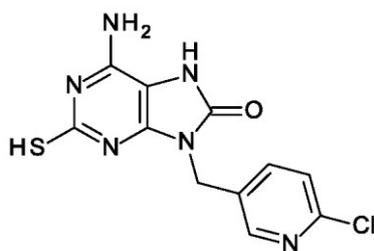
Ejemplo 14**6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona****14**

Etapla 1: Preparación de 4-amino-3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo

**14a**

Se preparó compuesto **14a** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 1** usando (6-cloro-3-piridil)metanamina (Alfa Aesar (China) Co., Ltd., número de catálogo: L19283-25 g) en lugar de (4-clorofenil)metilamina. Se preparó 4-amino-3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (7,8 g, compuesto **14a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 250.

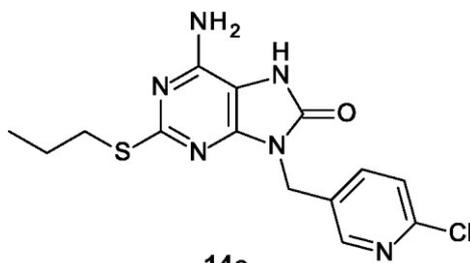
Etapla 2: Preparación de 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona



14b

5 Se preparó compuesto **14b** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 2** usando 4-amino-3-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **14a**) en lugar de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **9a**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,1 g, compuesto **14b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309.

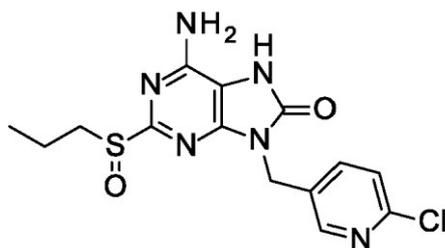
Etapa 3: Preparación de 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



14c

10 Se preparó compuesto **14c** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **14b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (750 mg, compuesto **14c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

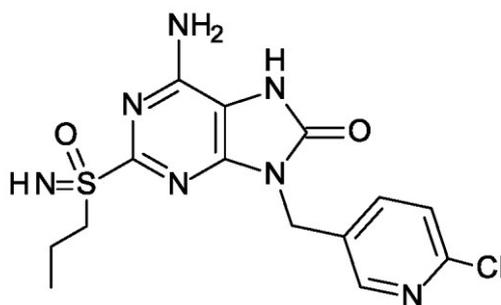
Etapa 4: Preparación de 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7*H*-purin-8-ona



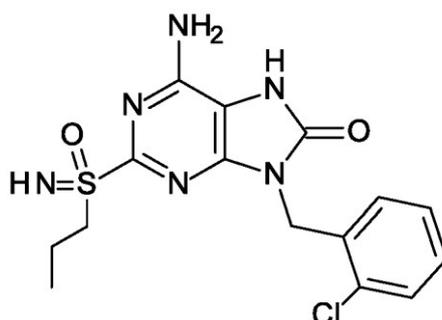
14d

20 Se preparó compuesto **14d** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **14c**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7*H*-purin-8-ona (750 mg, compuesto **14d**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367.

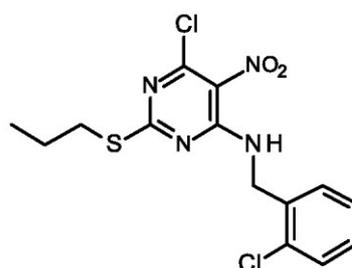
Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona

**14**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **14d**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (4 mg, **ejemplo 14**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,80 (s. a., 1H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,24-3,43 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 382.

10 Ejemplo 15**6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona****15**

15

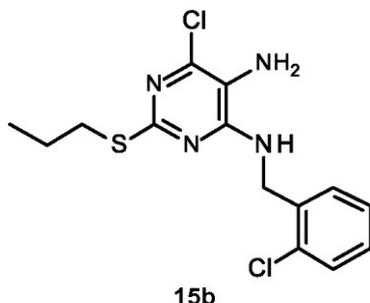
Etapas 1: Preparación de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-N-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina**15a**

20 A una solución de 4,6-dicloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidina (10 g, 37,0 mmol, J & K scientific, número de catálogo: J92_090911_25G) y DIPEA (5,8 g, 45 mmol) en THF (200 ml) se le añadió una solución de (2-clorofenil)metilamina (5,5 g, 39 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 h. La mezcla resultante se concentró, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna eluido con PE/EtOAc de 20/1 a 5/1 (v/v) para dar 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (11 g, compuesto **15a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

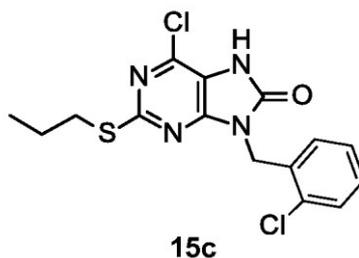
5



A una solución de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (11 g, 29,5 mmol, compuesto **15a**) y HOAc (17,7 g, 295 mmol) en THF (400 ml) a 0 °C se le añadió polvo de Zn (9,5 g, 147 mmol) en pequeñas partes. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h y se filtró. El filtrado se basificó con NaHCO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (9,0 g, compuesto **15b**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

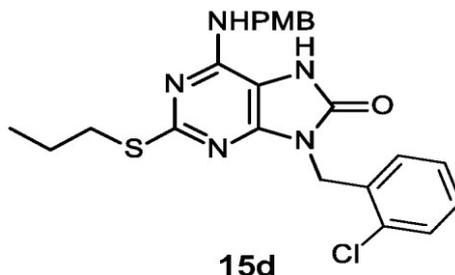
15



A una solución de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (9,0 g, 26,2 mmol, compuesto **15b**) en THF (800 mg) se le añadió CDI (21 g, 131 mmol). La reacción se mantuvo a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (125 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por columna eluido con PE/EtOAc de 10/1 a 1:1 (v/v) para dar 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (9,5 g, compuesto **15c**) como un sólido gris. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

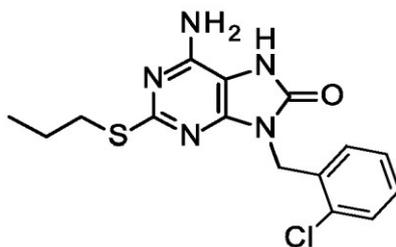
25

Etapa 4: Preparación de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



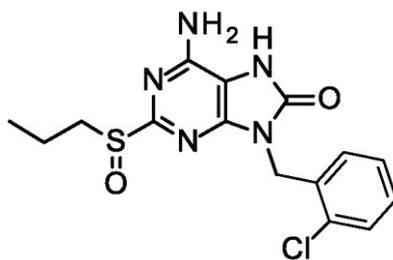
A una solución de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (9,0 g, 26,2 mmol, compuesto **15c**) en *n*-BuOH (200 ml) se le añadió PMBNH₂ (36 g, 262 mmol). La reacción se agitó a 130 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se vertió en PE. El precipitado formado se recogió por filtración para dar 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona como un sólido blanco (10,2 g, compuesto **15d**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

30

Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**15e**

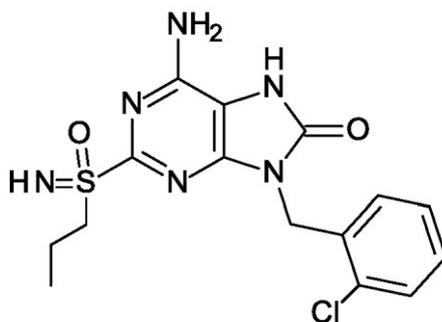
5 Se disolvió 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (2,0 g, 4,2 mmol, compuesto **15d**) en TEA (10 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se basificó con solución de NaHCO₃. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó para dar 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (600 mg, compuesto **15e**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

10

Etapas 6: Preparación de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona**15f**

15 A una solución de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (300 mg, 0,86 mmol, compuesto **15e**) en THF (7 ml) se le añadió *m*-CPBA (221 mg, 1,29 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se lavó con THF (1 ml) tres veces. El sólido obtenido se coevaporó con tolueno dos veces para dar 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (150 mg, compuesto **15f**) como un sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

20

Etapas 7: Preparación de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona**15**

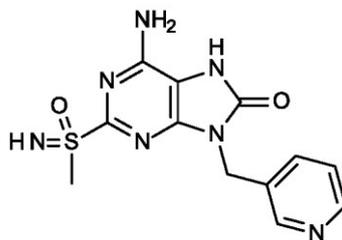
25 A una solución de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (100 mg, 0,27 mmol, compuesto **15f**) en reactivo de Eaton (1 ml) se le añadió NaN₃ (53 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se le añadió a agua con hielo y se basificó con solución de hidróxido de amonio 0,88 N, se extrajo con *n*-BuOH (10 ml) cuatro veces y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona (35 mg, **ejemplo 15**) como un sólido blanco.

30 RMN de ¹H (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,78 (s. a., 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,04 (s. a., 2H), 5,05 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS obsd.

(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

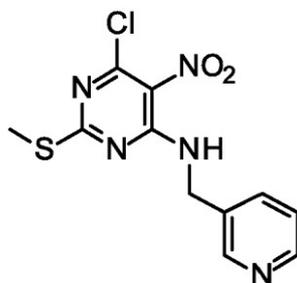
Ejemplo 16

5 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona



16

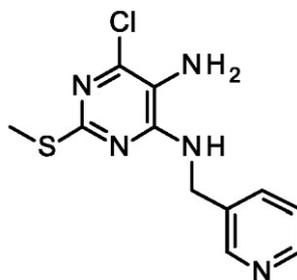
10 Etapa 1: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(3-piridilmetil)pirimidin-4-amina



16a

Se preparó compuesto **16a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 4-piridilmetilamina y 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina (J & K scientific. Numero de catalogo: J92-058972-5G) en lugar de (2-clorofenil)metilamina y 4,6-dicloro-2-propilsulfanil-5-nitro-pirimidina. 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(3-piridilmetil)pirimidin-4-amina (compuesto **16a**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

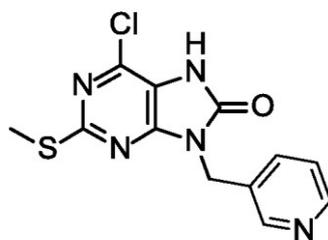
20 Etapa 2: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-N4-(3-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina



16b

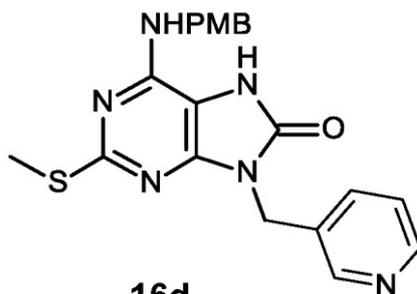
Se preparó compuesto **16b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(3-piridilmetil)pirimidin-4-amina (compuesto **16a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-N4-(3-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (700 mg, compuesto **16b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona

**16c**

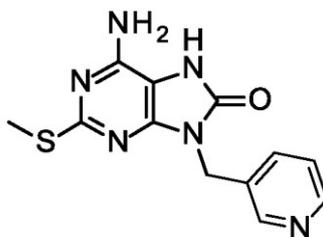
5 Se preparó compuesto **16c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-*N*4-(3-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (compuesto **16b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (600 mg, compuesto **16c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Etapas 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**16d**

10 Se preparó compuesto **16d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **16c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (620 mg, compuesto **16d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

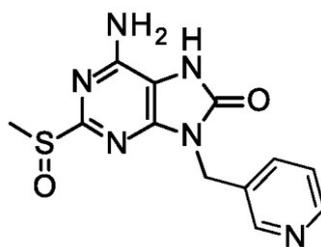
Etapas 5: Preparación de 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**16e**

20 Se preparó compuesto **16e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **16d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (380 mg, compuesto **16e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289.

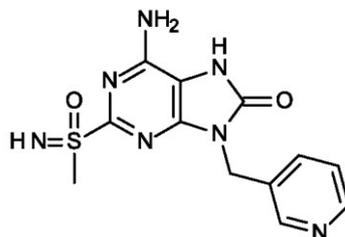
Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

25

**16f**

Se preparó compuesto **16f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** mediante 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **16e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (105 mg, compuesto **16f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona

**16**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-2-metilsulfanil-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (200 mg, compuesto **16f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (38,2 mg, **ejemplo 16**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,78, 5,02 Hz, 1H), 7,00 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (s. a., 1H), 3,19 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

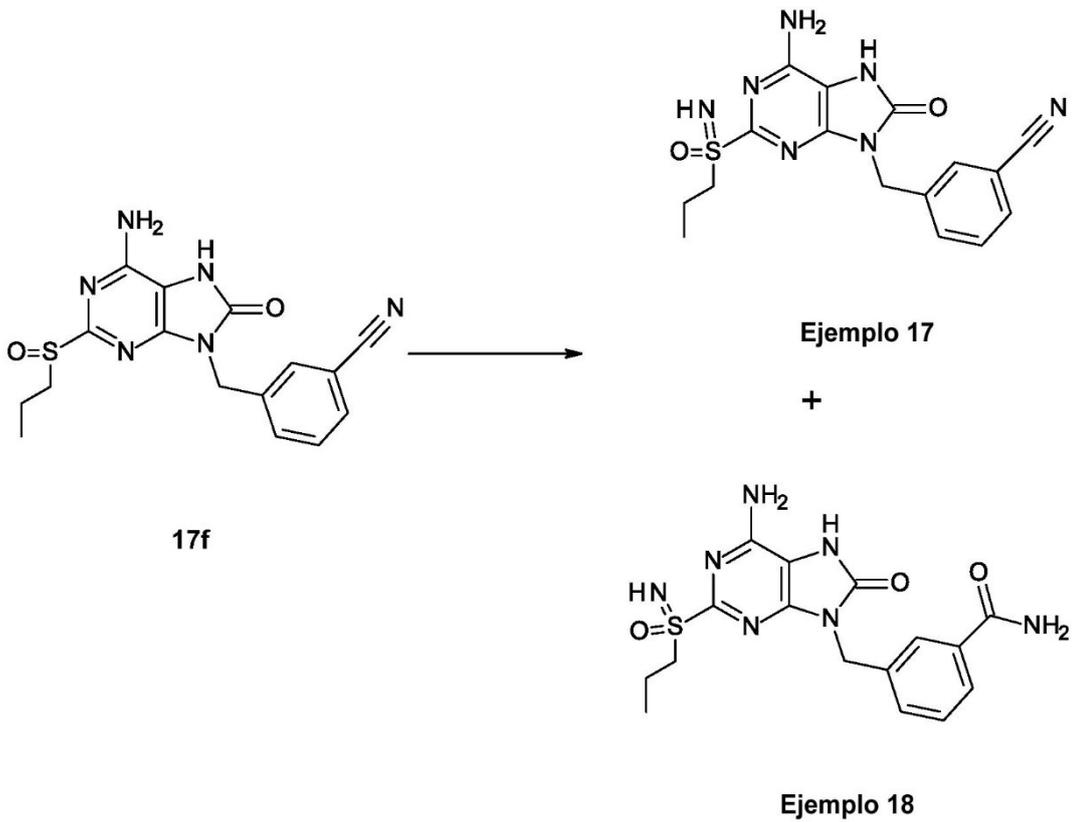
La separación del compuesto del **ejemplo 16** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 16-A** (elución más rápida, 5,0 mg) y el **ejemplo 16-B** (elución más lenta, 7,1 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak OJ-3).

Ejemplo 16-A: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,78, 5,02 Hz, 1H), 7,00 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (s. a., 1H), 3,19 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

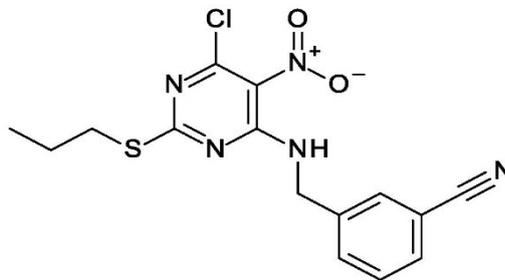
Ejemplo 16-B: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,78, 5,02 Hz, 1H), 7,00 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (s. a., 1H), 3,19 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Ejemplo 17 y ejemplo 18

3 -[[6-Amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto 17) y 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto 18)



Etapas 1: Preparación de 3-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo



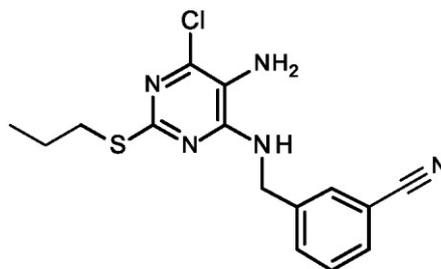
17a

5

Se preparó el compuesto **17a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 3-(aminometil)benzonitrilo en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 3-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (2,75 g, compuesto **17a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

10

Etapas 2: Preparación de 3-[[[5-amino-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo

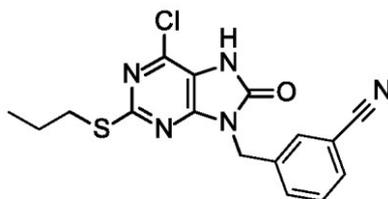


17b

Se preparó compuesto **17b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 3-[[[(6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (compuesto **17a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 3-[[[(5-amino-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (1,1 g, compuesto **17b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

5

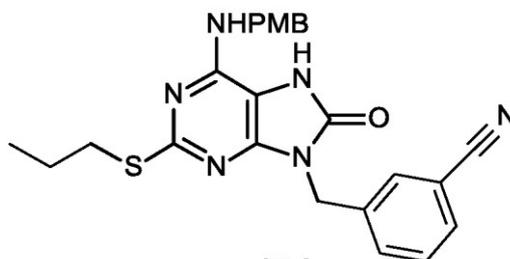
Etapas 3: Preparación de 3-[(6-cloro-2-propilsulfanil-8-oxo-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo



17c

10 Se preparó compuesto **17c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 3-[[[(5-amino-6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (compuesto **17b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 3-[(6-cloro-2-metilsulfanil-8-oxo-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (700 mg, compuesto **17c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360.

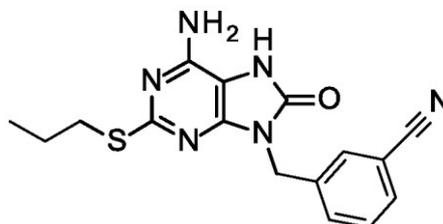
15 **Etapas 4: Preparación de 3-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-8-oxo-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo**



17d

20 Se preparó compuesto **17d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 3-[(6-cloro-2-metilsulfanil-8-oxo-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (compuesto **17c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 3-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo (900 mg, compuesto **17d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

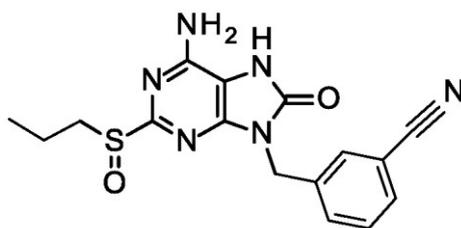
25 **Etapas 5: Preparación de 3-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo**



17e

30 Se preparó compuesto **17e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 3-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-8-oxo-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **17d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 3-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (600 mg, compuesto **17e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 341.

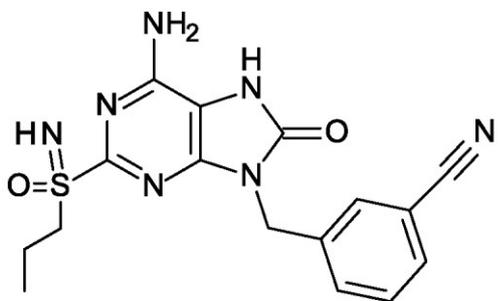
35 **Etapas 6: Preparación de 3-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo**



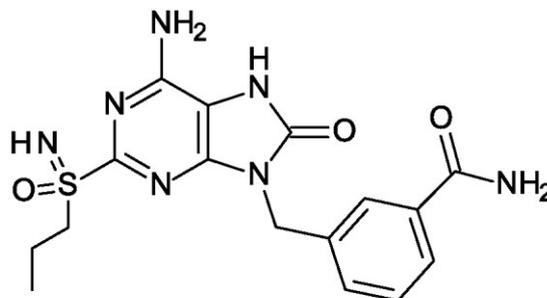
17f

Se preparó compuesto **17f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-2-propilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **17e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonil)-7H-purin-9-yl]metil]benzonitrilo (610 mg, compuesto **17f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Etapas 7: Preparación de 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-9-yl]metil]benzonitrilo (compuesto 17) y 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-9-yl]metil]benzamida (compuesto 18)



17



18

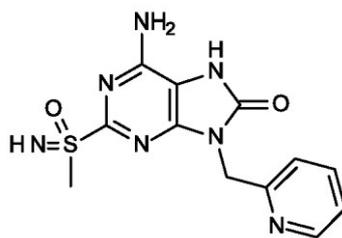
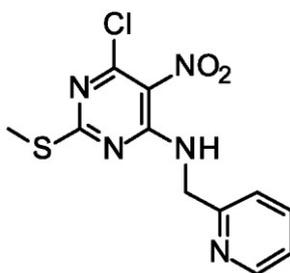
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-2-metilsulfonil-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (270 mg, compuesto **17f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-9-yl]metil]benzonitrilo (5 mg, **ejemplo 17**) y 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-9-yl]metil]benzamida (41 mg, **ejemplo 18**) como un sólido blanco.

Compuesto **17**: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,62 (s. a., 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 6,99 (s. a., 2H), 5,02 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,28-3,31 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372.

Compuesto **18**: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,85 (s. a., 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,06 (s. a., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Ejemplo 19

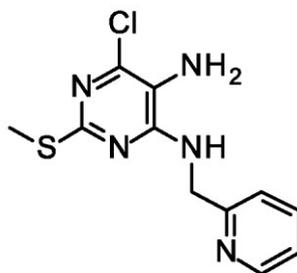
6-amino-2-(metilsulfonimidóil)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona

**19****Etapas 1: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(2-piridilmetil)pirimidin-4-amina****19a**

5

Se preparó compuesto **19a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 2-piridilmetilamina y 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina en lugar de (2-clorofenil)metilamina y 2-clorofenilmetilamina y 4,6-dicloro-2-propilsulfanil-5-nitro-pirimidina. Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(2-piridilmetil)pirimidin-4-amina (4,64 g, compuesto **19a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

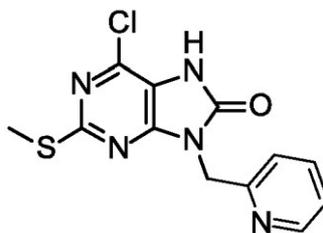
10

Etapas 2: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-N4-(2-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina**19b**

15

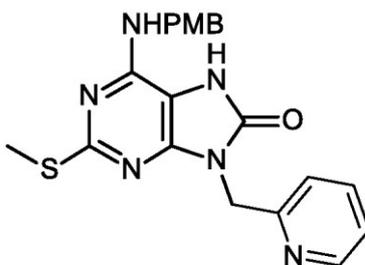
Se preparó compuesto **19b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(2-piridilmetil)pirimidin-4-amina (compuesto **19a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-N4-(2-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (2,3 g, compuesto **19b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

20

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona**19c**

Se preparó compuesto **19c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-*N*4-(2-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (compuesto **19b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (2,0 g, compuesto **19c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Etapas 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

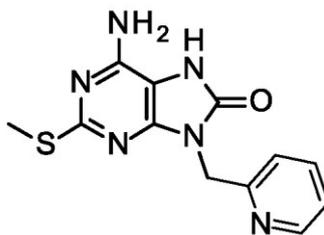


19d

Se preparó compuesto **19d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **19c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (2,0 g, compuesto **19d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

15

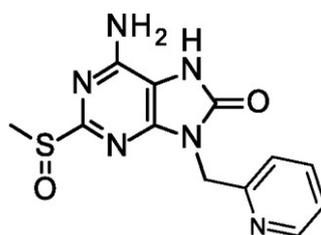
Etapas 5: Preparación de 6-amino-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona



19e

Se preparó compuesto **19e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **19d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (1,14 g, compuesto **19e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-(metilsulfonidoil)-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

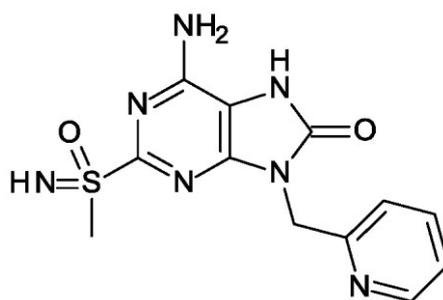


19f

Se preparó compuesto **19f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-2-metilsulfanil-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **19e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-(metilsulfonidoil)-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (280 mg, compuesto **19f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(metilsulfonidoil)-9-(2-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

35

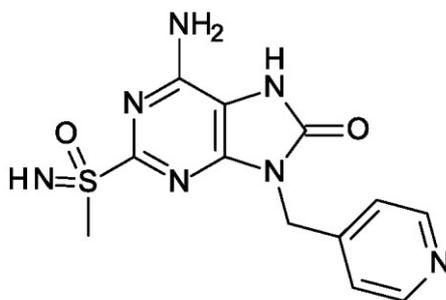


19

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-2-metilsulfinil-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **19f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(metilsulfonimidoyl)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (50 mg, **ejemplo 19**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,47 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 7,77 (td, $J = 7,65, 1,51$ Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,19 (s. a., 2H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (s. a., 1H), 3,11 (s, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 320.

10 Ejemplo 20

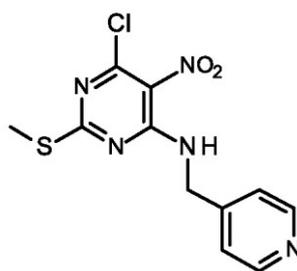
6-amino-2-(metilsulfonimidoyl)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona



20

15

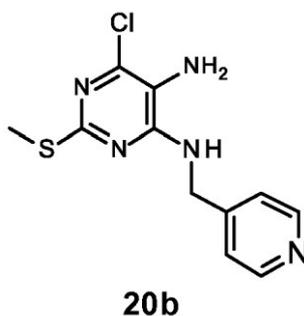
Etapas 1: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(4-piridilmetil)pirimidin-4-amina



20a

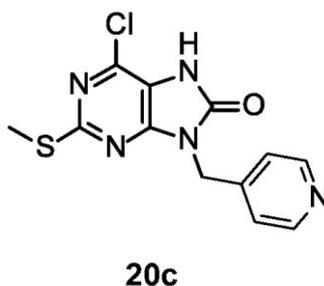
20 Se preparó compuesto **20a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 2-piridilmetilamina y 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina en lugar de (2-clorofenil)metilamina y 4,6-dicloro-2-propilsulfanil-5-nitro-pirimidina. Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-N-(4-piridilmetil)pirimidin-4-amina (1,0 g, compuesto **20a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 312.

25 Etapas 2: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-N4-(4-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina



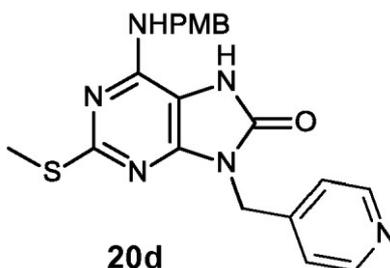
5 Se preparó compuesto **20b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-5-nitro-*N*-(4-piridilmetil)pirimidin-4-amina (compuesto **20a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-*N*-(4-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (900 mg, compuesto **20b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona



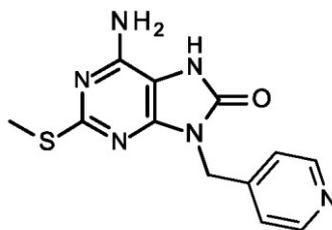
10 Se preparó compuesto **20c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-*N*-(4-piridilmetil)pirimidina-4,5-diamina (compuesto **20b**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (620 mg, compuesto **20c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Etapas 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona



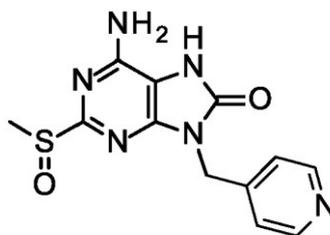
20 Se preparó compuesto **20d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (compuesto **20c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona (700 mg, compuesto **20d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

Etapas 5: Preparación de 6-amino-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**20e**

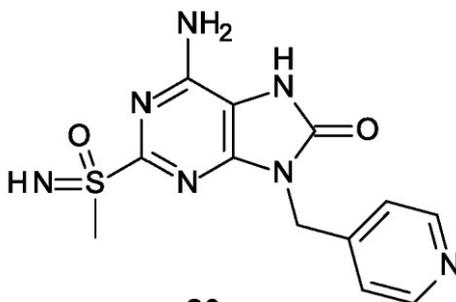
Se preparó compuesto **20e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **20d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (450 mg, compuesto **20e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-metilsulfonil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona

**20f**

Se preparó compuesto **20f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-2-metilsulfanil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **20e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-metilsulfonil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (160 mg, compuesto **20f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

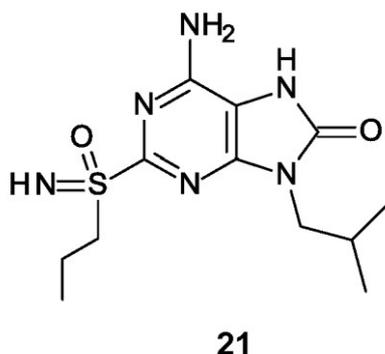
Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona

**20**

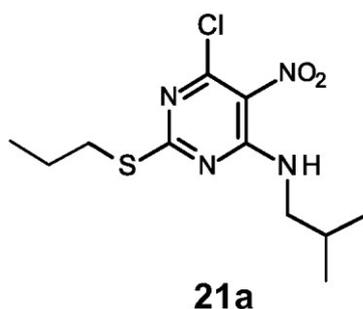
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-2-metilsulfonil-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (200 mg, compuesto **20f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona (27 mg, **ejemplo 20**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,52 (d, *J* = 5,77 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 5,52 Hz, 2H), 7,05 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,16 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Ejemplo 21

6-amino-9-isobutil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



Etapas 1: Preparación de 6-cloro-N-isobutil-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

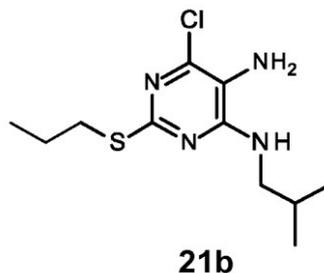


5

Se preparó el compuesto **21a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 2-metilpropan-1-amina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-isobutil-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **21a**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

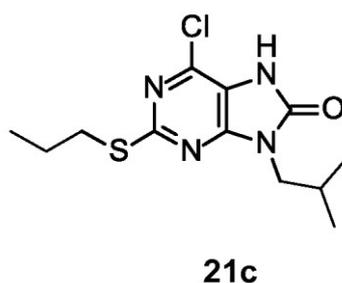
10

Etapas 2: Preparación de 6-cloro-N-isobutil-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina



15 Se preparó compuesto **21b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N-isobutil-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **21a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N-isobutil-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,5 g, compuesto **21b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 275.

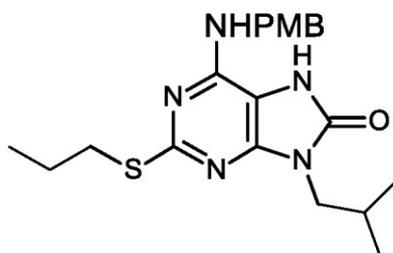
20 **Etapas 3: Preparación de 6-cloro-9-isobutil-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**



Se preparó compuesto **21c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-N-isobutil-2-propilsulfanil-

pirimidina-4,5-diamina (compuesto **21b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-isobutil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (850 mg, compuesto **21c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 301.

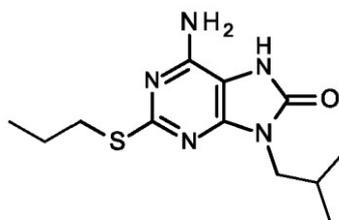
5 **Etapas 4: Preparación de 9-isobutil-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



21d

10 Se preparó compuesto **21d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-isobutil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **21c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-isobutil-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (570 mg, compuesto **21d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402.

15 **Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-isobutil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



21e

20 Se preparó compuesto **21e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-isobutil-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **21d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-isobutil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (300 mg, compuesto **21e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

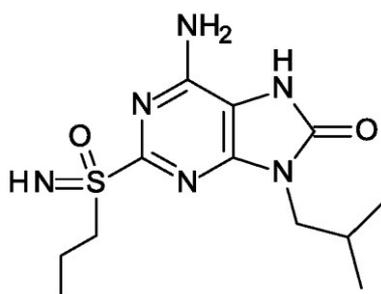
Etapas 6: Preparación de 6-amino-9-isobutil-2-propilsulfonil-7*H*-purin-8-ona



21f

25 Se preparó compuesto **21f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-isobutil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **21e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-isobutil-2-propilsulfonil-7*H*-purin-8-ona (125 mg, compuesto **21f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 298.

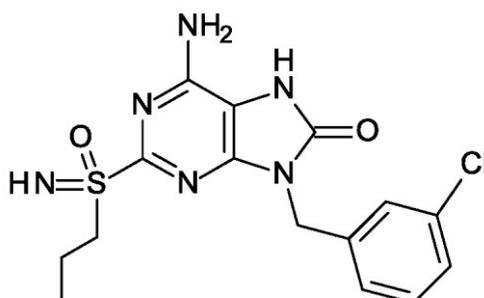
Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(metilsulfonimidiloil)-9-(4-piridilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**21**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-isobutilo-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **21f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-isobutil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (65,8 mg, **ejemplo 21**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,46 (s, 1H), 6,92 (s. a., 2H), 4,00 (s, 1H), 3,59 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H), 0,97 (t, J = 73 Hz, 3H), 0,86 (m, 6H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 313.

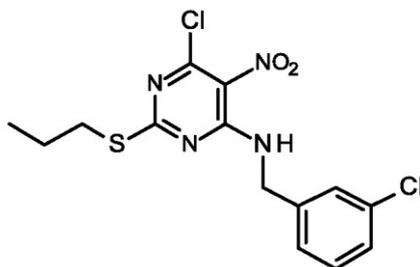
10 Ejemplo 22

6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**22**

15

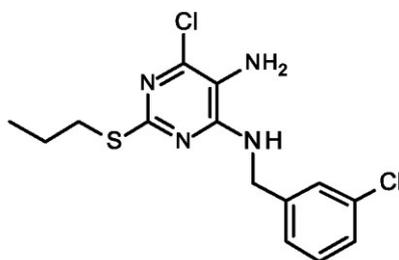
Etapla 1: Preparación de 6-cloro-N-[(3-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**22a**

20 Se preparó el compuesto **22a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 3-(clorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(3-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (13,9 g, compuesto **22a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 373.

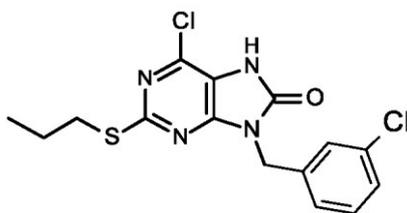
25

Etapla 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**22b**

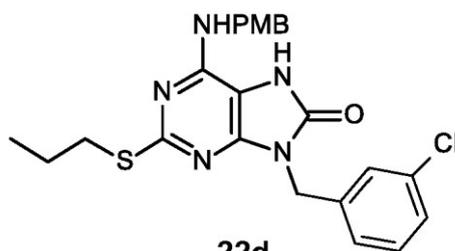
Se preparó compuesto **22b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(3-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **22a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*4-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (13,0 g, compuesto **22b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**22c**

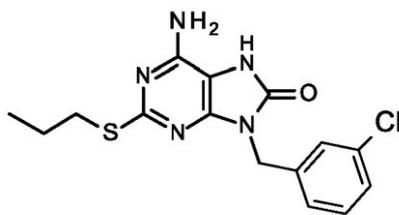
Se preparó compuesto **22c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **22b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (13,0 g, compuesto **22c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Etapa 4: Preparación de 9-[(3-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**22d**

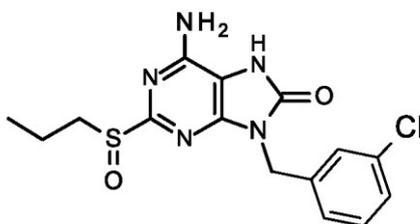
Se preparó compuesto **22d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **22c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(3-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (6,0 g, compuesto **22d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**22e**

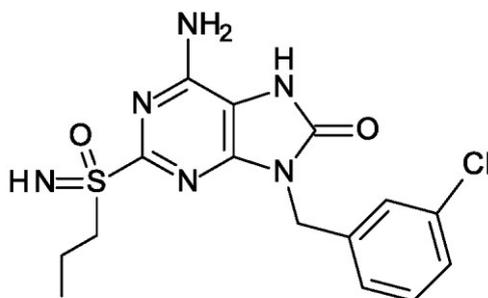
5 Se preparó compuesto **22e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(3-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **22d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **22e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona

**22f**

10 Se preparó compuesto **22f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **22e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (150 mg, compuesto **22f**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

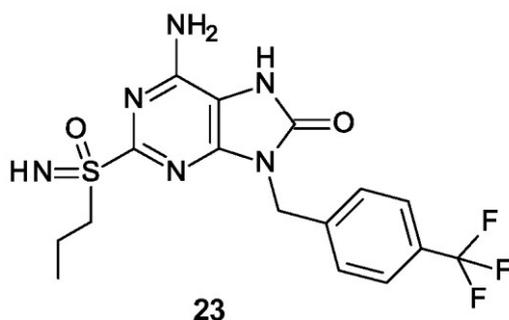
Etapas 7: Preparación de 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**22**

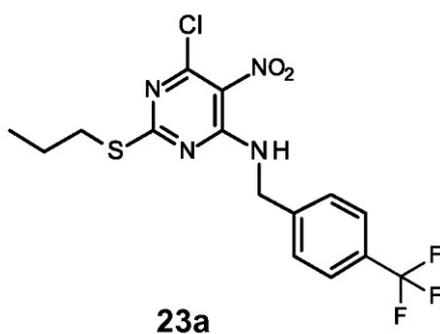
20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (100 mg, compuesto **22f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (43 mg, **ejemplo 22**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,41-7,36 (m, 3H), 7,030-7,28 (m, 1H), 7,01 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

Ejemplo 23

30 **6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona**

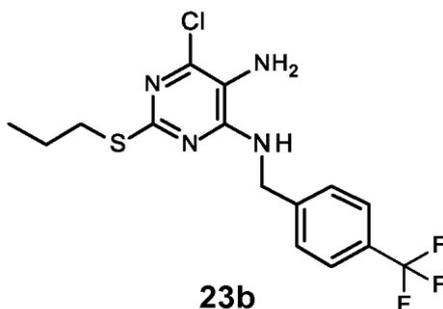


Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina



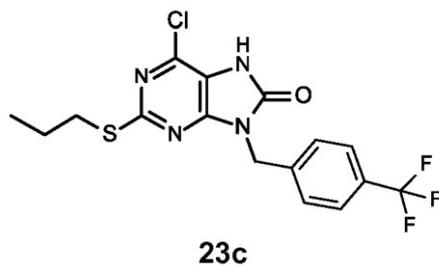
5 Se preparó el compuesto **23a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (4-trifluorometilfenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (7,0 g, compuesto **23a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

10 **Etapa 2: Preparación de 6-cloro-2-propilsulfanil-N4-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]pirimidina-4,5-diamina**



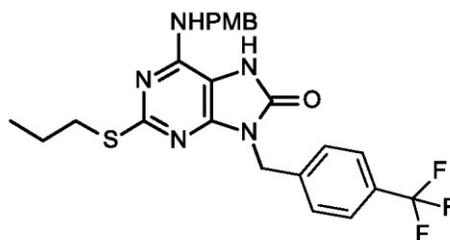
15 Se preparó compuesto **23b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N-[(4-trifluorometilfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **23a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N4-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (3,1 g, compuesto **23b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377.

20 **Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**



Se preparó compuesto **23c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-4-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **23b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,8 g, compuesto **23c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403.

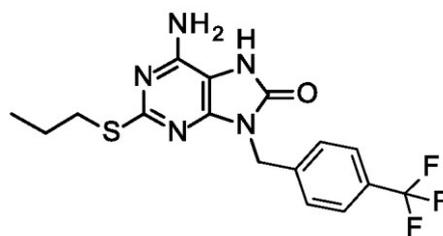
Etapas 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-[(4-trifluorometil)fenil]metil]-7*H*-purin-8-ona



23d

Se preparó compuesto **23d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **23c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,2 g, compuesto **23d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504.

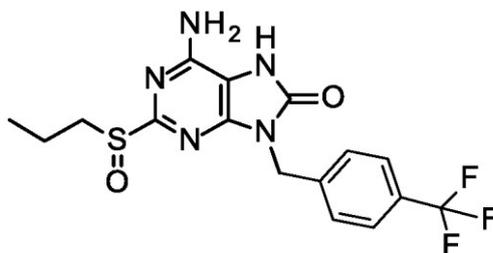
Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



23e

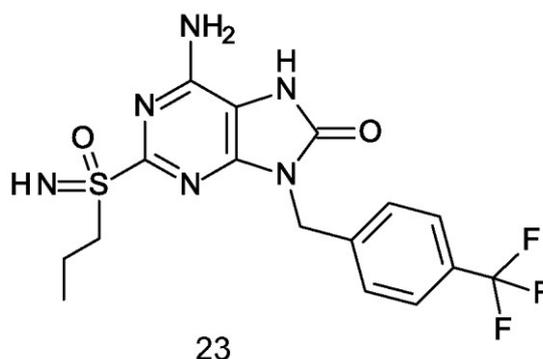
Se preparó compuesto **23e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **23d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (900 mg, compuesto **23e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(4-trifluorometil)fenil]metil]-7*H*-purin-8-ona



23f

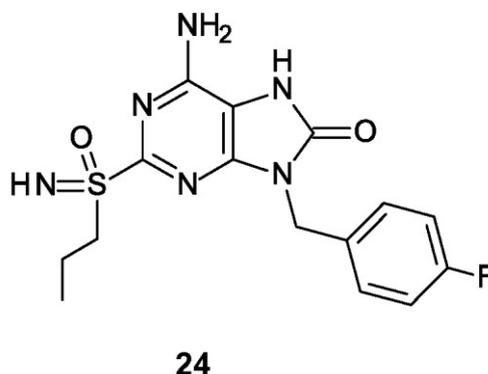
Se preparó compuesto **23f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(4-trifluorometilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **23e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(4-trifluorometil)fenil]metil]-7*H*-purin-8-ona (200 mg, compuesto **23f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-trifluorometil]fenil]metil]-7H-purin-8-ona

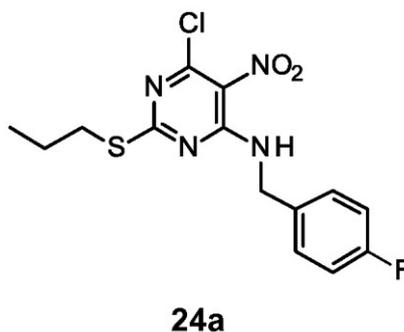
5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[[4-trifluorometilfenil]metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (200 mg, compuesto **23f**) en lugar de 6-amino-9-[[2-clorofenil]metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-trifluorometil]fenil]metil]-7H-purin-8-ona [57 mg, **ejemplo 23**] como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (s. a., 2H), 5,07 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,41-3,27 (m, 2H), 1,6-1,57 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415.

Ejemplo 24

15 **6-amino-9-[[4-fluorofenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**

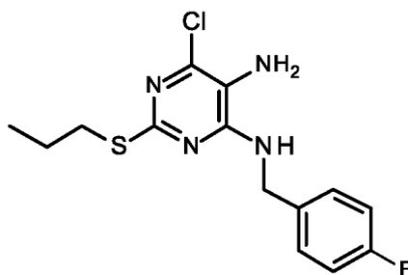
**Etapas 1: Preparación de 6-cloro-N-[[4-fluorofenil]metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina**

20



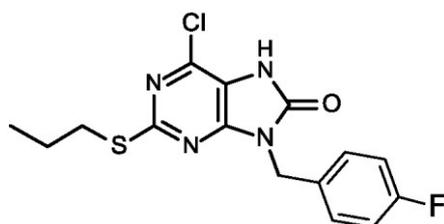
25 Se preparó el compuesto **24a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (4-fluorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[[4-fluorofenil]metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (6,4 g, compuesto **24a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Etapas 2: Preparación de 6-cloro-N4-[[4-fluorofenil]metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**24b**

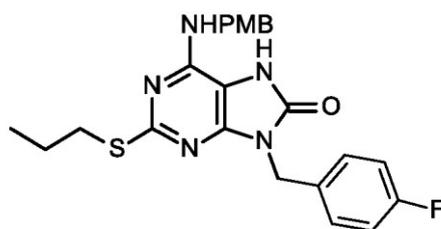
5 Se preparó compuesto **24b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **24a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*4-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (6,0 g, compuesto **24b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**24c**

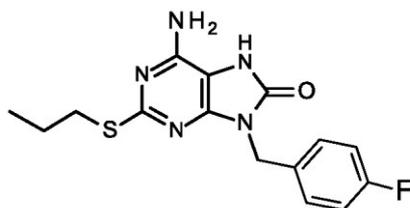
10 Se preparó compuesto **24c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **24b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (5,0 g, compuesto **24c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Etapa 4: Preparación de 9-[(4-fluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**24d**

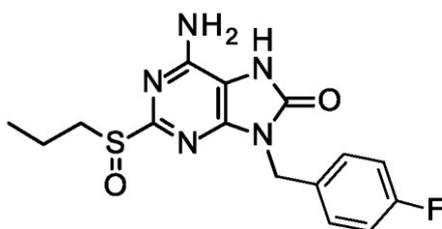
20 Se preparó compuesto **24d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **24c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(4-fluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (5,5 g, compuesto **24d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**24e**

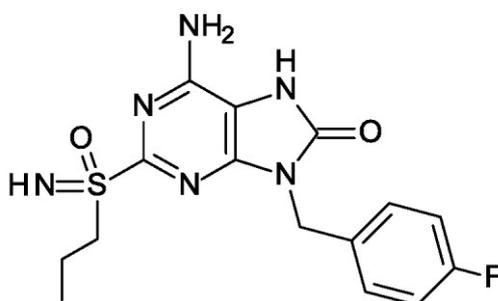
5 Se preparó compuesto **24e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(4-fluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **24d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (600 mg, compuesto **24e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-[4-fluorofenilmetil]-7H-purin-8-ona

**24f**

10 Se preparó compuesto **24f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **24e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (530 mg, compuesto **24f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

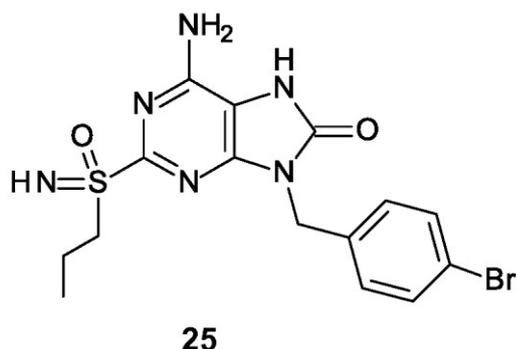
Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[4-fluorofenilmetil]-7H-purin-8-ona

**24**

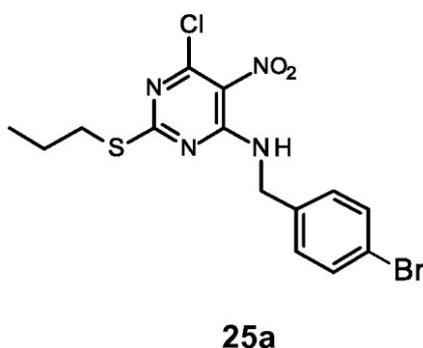
20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (250 mg, compuesto **24f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (41,6 mg, **ejemplo 24**) como un sólido gris. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,62 (s. a., 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,00 (s. a., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 1,74-1,55 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 365.

Ejemplo 25

30 **6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**



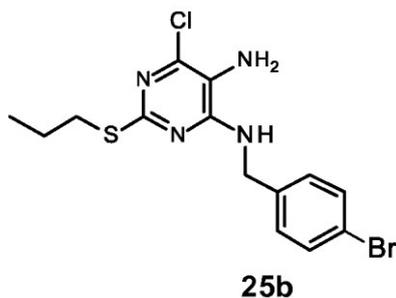
Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(4-bromofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina



5 Se preparó el compuesto **25a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (4-bromofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(4-bromofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (7,0 g, compuesto **25a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417.

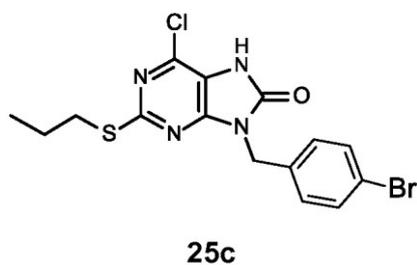
10

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-N-4-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina



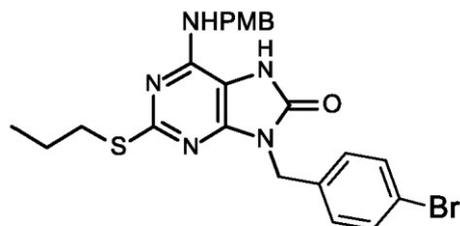
15 Se preparó compuesto **25b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N-[(4-bromofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **25a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N-4-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (3,2 g, compuesto **25b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

20 **Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**



Se preparó compuesto **25c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-4-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **25b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,5 g, compuesto **25c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

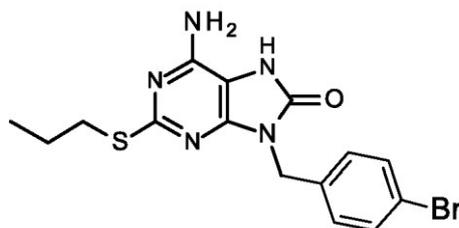
Etapas 4: Preparación de 9-[(4-bromofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



25d

Se preparó compuesto **25d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **25c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(4-bromofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (3,1 g, compuesto **25d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514.

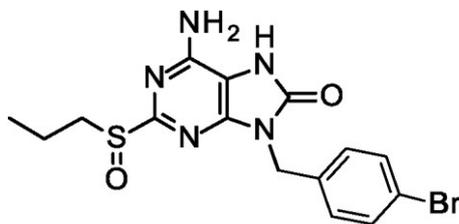
Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



25e

Se preparó compuesto **25e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(4-bromofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **25d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,1 g, compuesto **25e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(4-bromofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona

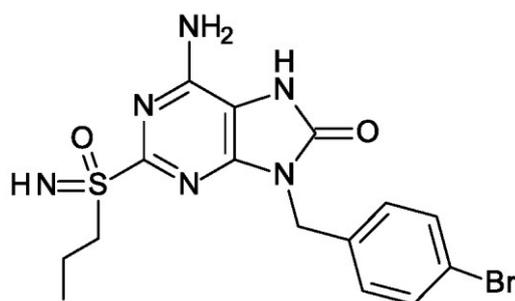


25f

Se preparó compuesto **25f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **25e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(4-bromofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona (250 mg, compuesto **25f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

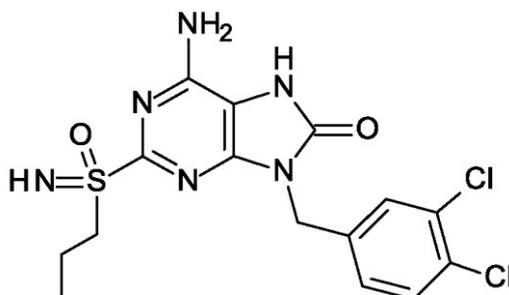
Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(4-bromofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona

35



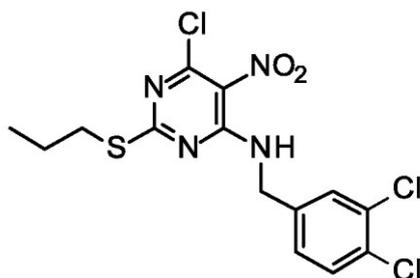
25

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-propilsulfonimidil-7H-purin-8-ona (260 mg, compuesto **25f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonimidil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidil)-9-[(4-bromofenil)metil]-7H-purin-8-ona (70 mg, **ejemplo 25**) como un sólido gris. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,62 (s. a., 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (s. a., 2H), 4,94 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 425.

10 **Ejemplo 26****6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidil)-7H-purin-8-ona**

26

15

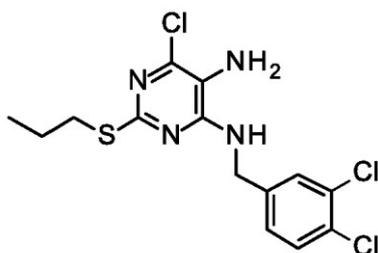
Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

26a

20 Se preparó el compuesto **26a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (3,4-diclorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (3,6 g, compuesto **26a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 425.

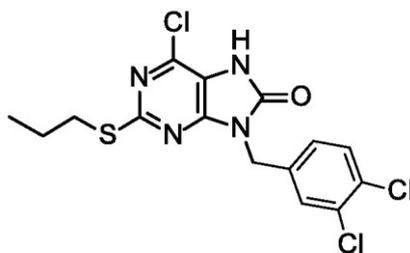
25

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**26b**

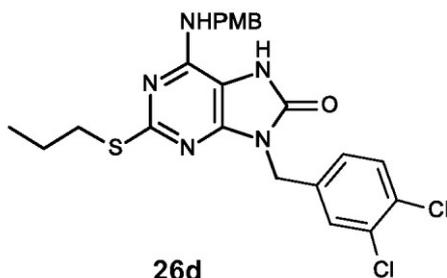
Se preparó compuesto **26b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(3,4-diclorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **26a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (3,1 g, compuesto **26b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**26c**

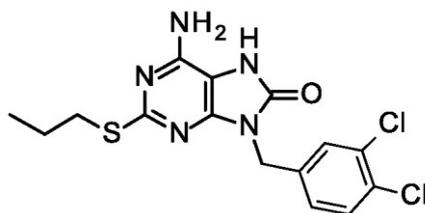
Se preparó compuesto **26c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **26b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,8 g, compuesto **26c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403.

Etapa 4: Preparación de 9-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**26d**

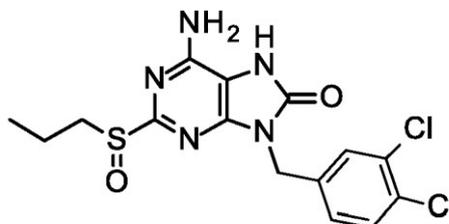
Se preparó compuesto **26d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **26c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,6 g, compuesto **26d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**26e**

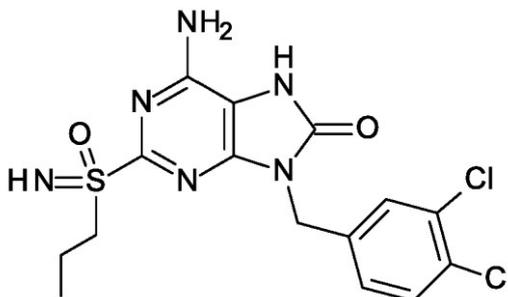
Se preparó compuesto **26e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **26d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (900 mg, compuesto **26e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

Etapa 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-[3,4-diclorofenil]-7H-purin-8-ona

**26f**

Se preparó compuesto **26f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **26e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (210 mg, compuesto **26f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

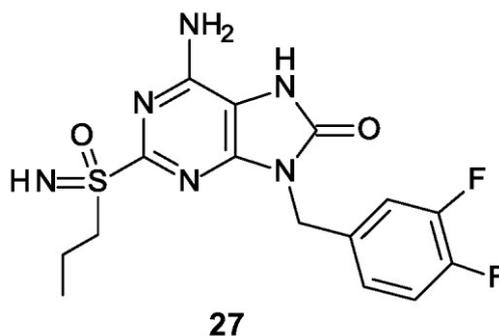
Etapa 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(3,4-diclorofenilmetil)-7H-purin-8-ona

**26**

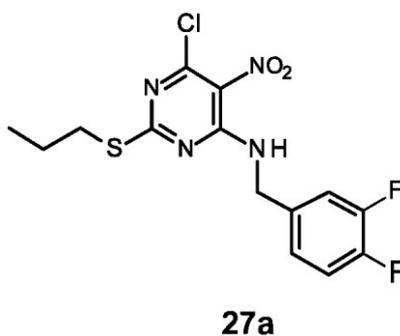
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(3,4-diclorofenilmetil)-2-propilsulfonil]-7H-purin-8-ona (compuesto **26f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(3,4-diclorofenilmetil)-7H-purin-8-ona (47 mg, **ejemplo 26**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,67 (s. a., 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,01 (s. a., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415.

Ejemplo 27

6-amino-9-(3,4-difluorofenilmetil)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



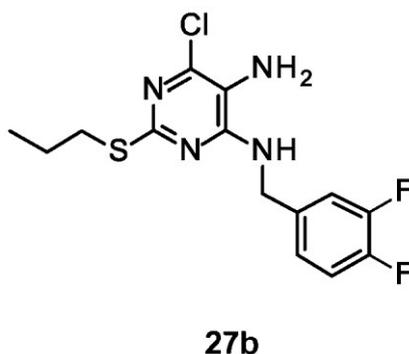
Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina



5 Se preparó el compuesto **27a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (3,4-difluorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (3,1 g, compuesto **27a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

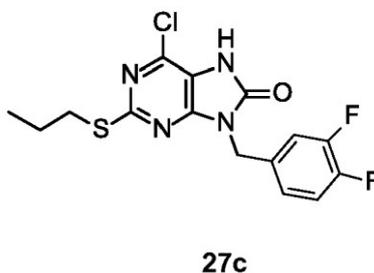
10

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina



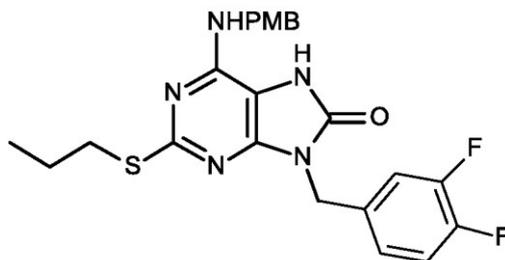
15 Se preparó compuesto **27b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **27a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N4-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (2,2 g, compuesto **27b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

20 **Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**



Se preparó compuesto **27c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **27b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,6 g, compuesto **27c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371.

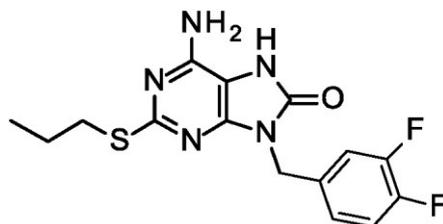
Etapas 4: Preparación de 9-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



27d

Se preparó compuesto **27d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **27c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,5 g, compuesto **27d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

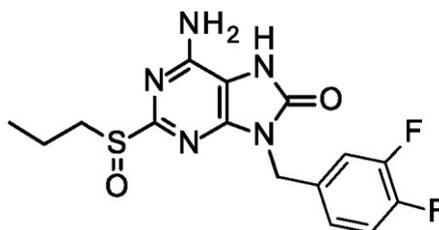
Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



27e

Se preparó compuesto **27e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **27d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (600 mg, compuesto **27e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

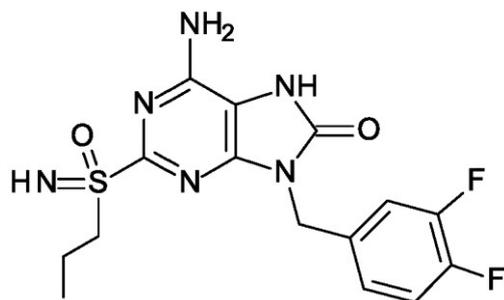
Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona



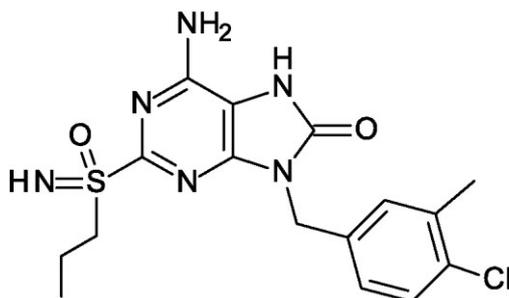
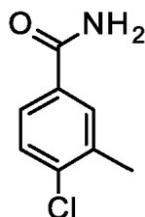
27f

Se preparó compuesto **27f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **27e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona (150 mg, compuesto **27f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona

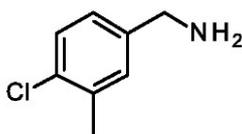
**27**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **27f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (60 mg, **ejemplo 27**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,65 (s. a., 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,19-7,18 (m, 1H), 6,98 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 383.

Ejemplo 28**6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona****28****Etapas 1: Preparación de 4-cloro-3-metilbenzamida****28a**

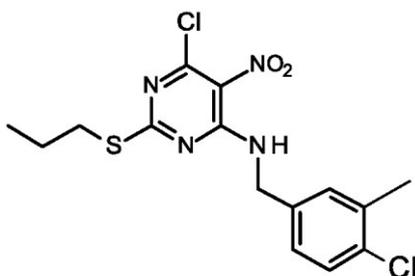
A una solución enfriada en hielo de ácido 4-cloro 3-metilbenzoico (20,0 g, 117,2 mmol), HOBt (15,8 g, 117,2 mmol) y NH_4Cl (18,8 g, 351,7 mmol) en DMF anhidro (200 ml) se le añadió DIPEA (45,5 g, 351,7 mmol) seguido de EDC HCl (27,4 g, 152,4 mmol), a continuación la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,2 l) y se extrajo con EtOAc (200 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con HCl ac. 1 N, Na_2CO_3 ac. sat., salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituroó con MTBE para dar 4-cloro-3-metilbenzamida (15 g, compuesto **28a**) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,37 (s, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 170.

Etapas 2: Preparación de (4-cloro-3-metilfenil)metilamina

**28b**

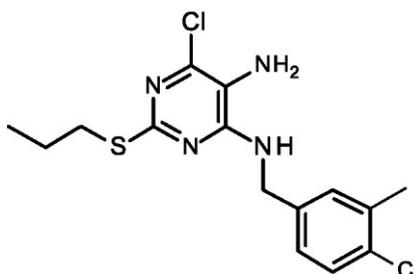
A una suspensión de LiAlH_4 (11,2 g, 294,8 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió 3-cloro-4-metil-benzamida (10 g, 58,96 mmol) en THF (100 ml) gota a gota. Después de la adición, se agitó la mezcla a 28 °C durante 2 h y a continuación se calentó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se le añadió sulfato de sodio anhidro (20 g), y la suspensión resultante se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para obtener (4-cloro-3-metil-fenil)metilamina como un aceite incoloro (8 g, compuesto **28b**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 156.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-N-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**28c**

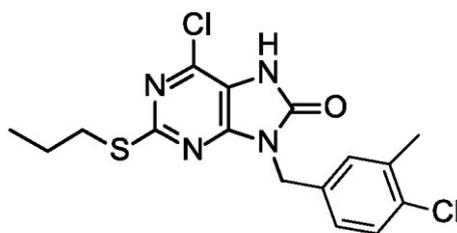
Se preparó el compuesto **28c** de forma análoga al ejemplo 15, etapa 1 usando (4-cloro-3-metil-fenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(4-cloro-3-metilfenilmetil)-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (8,0 g, compuesto **28c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Etapa 4: Preparación de 6-cloro-N-4-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**28d**

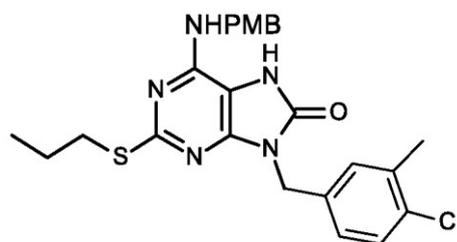
Se preparó compuesto **28d** de forma análoga al ejemplo 15, etapa 2 usando 6-cloro-N-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **28c**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N-4-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,4 g, compuesto **28d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Etapa 5: Preparación de 6-cloro-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona

**28e**

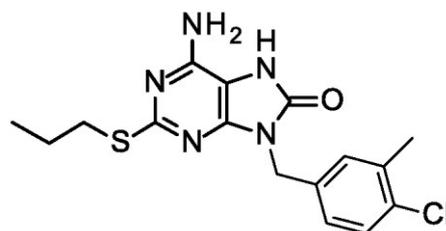
Se preparó compuesto **28e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **28d**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (4,6 g, compuesto **28e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

Etapla 6: Preparación de 9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**28f**

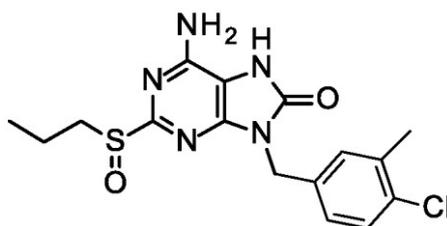
Se preparó compuesto **28f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **28e**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (9 g, compuesto **28f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484.

Etapla 7: Preparación de 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**28g**

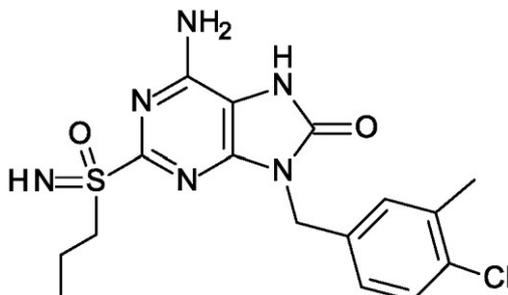
Se preparó compuesto **28g** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **28f**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (4,5 g, compuesto **28g**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

Etapla 8: Preparación de 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-7*H*-purin-8-ona

**28h**

Se preparó compuesto **28h** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **28g**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-7H-purin-8-ona (**28h**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

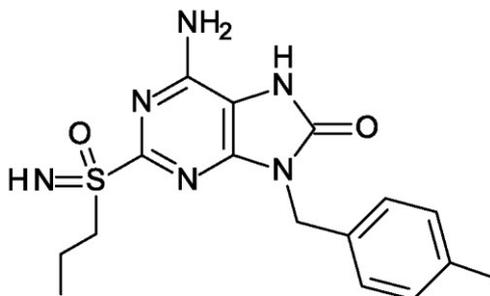
Etapla 9: Preparación de 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**28**

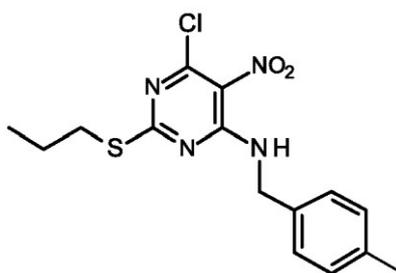
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **28h**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto 15f). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-7H-purin-8-ona (80 mg, **ejemplo 28**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,97 (s. a., 2H), 4,92 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,65-1,61 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

Ejemplo 29

6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona

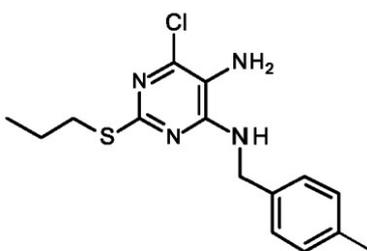
**29**

Etapla 1: Preparación de 6-cloro-*N*-[(*p*-tolilmetil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**29a**

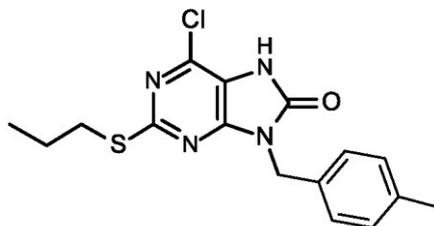
5 Se preparó compuesto **29a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando *p*-tolilmetilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(*p*-tolilmetil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (3,9 g, compuesto **29a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Etapla 2: Preparación de 6-cloro-*N*4-[(*p*-tolilmetil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**29b**

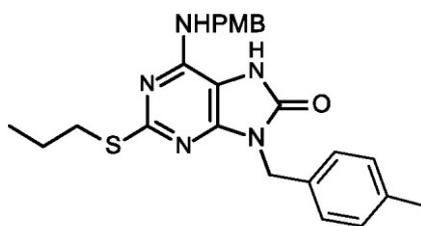
10 Se preparó compuesto **29b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(*p*-tolilmetil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **29a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*4-[(*p*-tolilmetil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (2,2 g, compuesto **29b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 323.

15 **Etapla 3: Preparación de 6-cloro-9-[(*p*-tolilmetil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**

**29c**

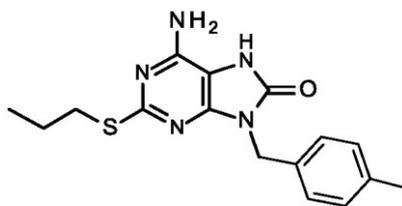
20 Se preparó compuesto **29c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(*p*-tolilmetil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **29b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(*p*-tolilmetil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,2 g, compuesto **29c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

25 **Etapla 4: Preparación de 9-[(*p*-tolilmetil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona:**

**29d**

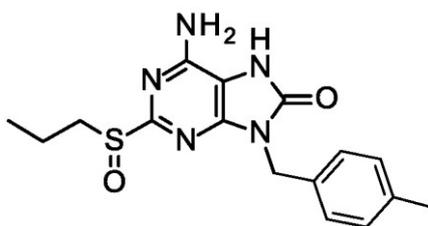
Se preparó compuesto **29d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(*p*-tolilmetil)-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-8-ona (compuesto **29c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(*p*-tolilmetil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-8-ona (2,0 g, compuesto **29d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Etapas 5: Preparación de 6-amino-2-propilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**29e**

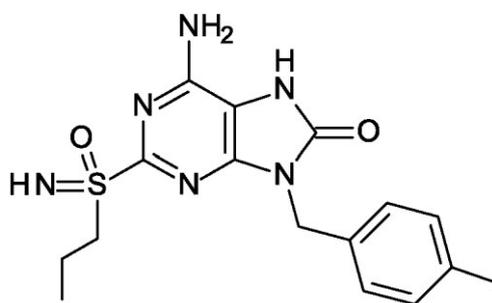
Se preparó compuesto **29e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(*p*-tolilmetil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-8-ona (compuesto **29d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(*p*-tolilmetil)-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-8-ona (1,0 g, compuesto **29e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona

**29f**

Se preparó compuesto **29f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(*p*-tolilmetil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **29e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona (220 mg, compuesto **29f**) como un sólido blanco MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona



29

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[[p-tolilmetil]metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **29f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto 15f). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[p-tolilmetil]-7H-purin-8-ona (127 mg, **ejemplo 29**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,67 (s. a., 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (s. a., 2H), 4,91 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 361.

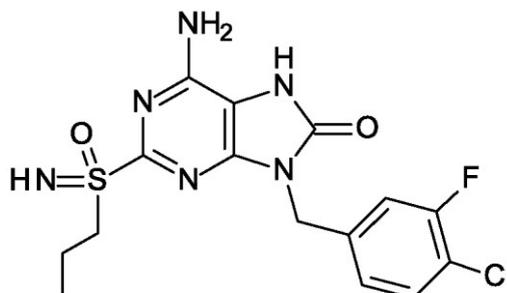
La separación del compuesto del **ejemplo 29** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 29-A** (elución más rápida, 50 mg) y el **ejemplo 29-B** (elución más lenta, 49 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/ CO_2 en la columna ChiralPak AD-3.

Ejemplo 29-A: RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,51 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 361.

Ejemplo 29-B: RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,72-1,57 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 361.

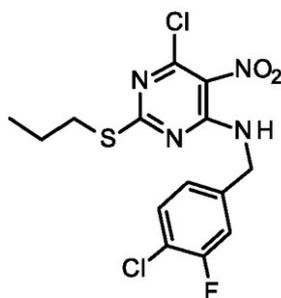
Ejemplo 30

6-amino-9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



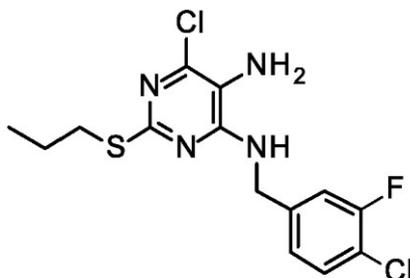
30

Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**30a**

5 Se preparó el compuesto **30a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 4-cloro-3-fluorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (6,2 g, compuesto **30a**). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

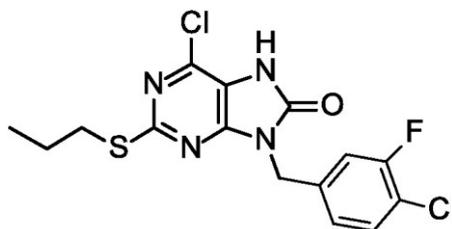
Etapla 2: Preparación de 6-cloro-*N*4-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**30b**

10 Se preparó compuesto **30b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **30a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*4-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,7 g, compuesto **30b**) como un sólido marrón. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

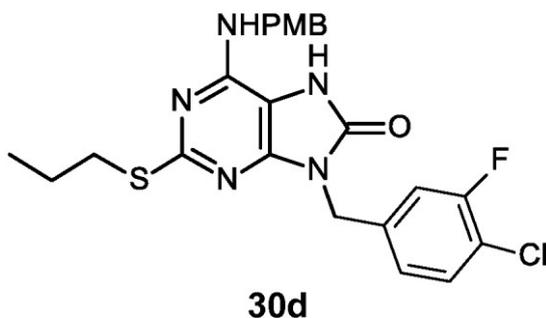
15

Etapla 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**30c**

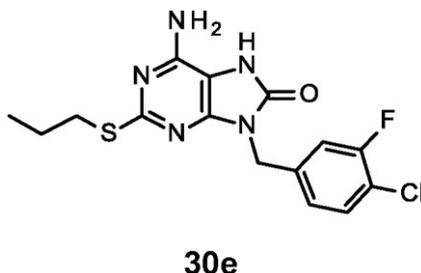
20 Se preparó compuesto **30c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **30b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (3,8 g, compuesto **30c**) como un sólido gris. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

25 **Etapla 4: Preparación de 9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



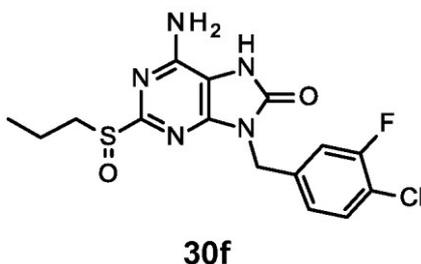
5 Se preparó compuesto **30d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **30c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (2,3 g, compuesto **30d**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 488.

Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



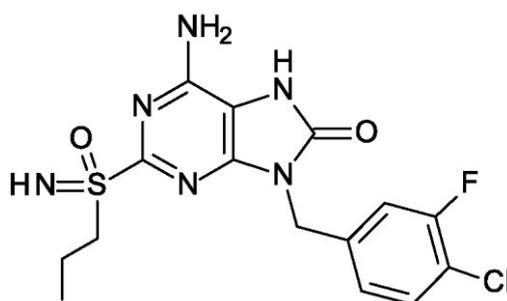
10 Se preparó compuesto **30e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **30d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,4 g, compuesto **30e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-7H-purin-8-ona

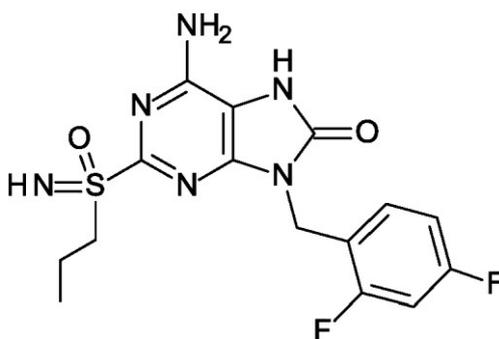


20 Se preparó compuesto **30f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **30e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfonil-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **30f**) como un sólido blanco MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

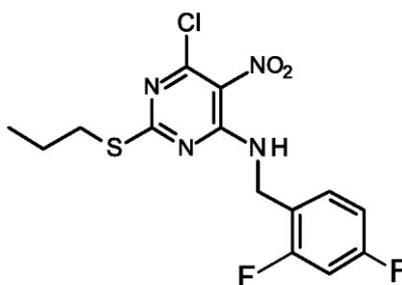
Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]metil]-7H-purin-8-ona

**30**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **30f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (**ejemplo 30**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoyl)-9-[[4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-7H-purin-8-ona (63 mg, **ejemplo 30**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,67 (s. a., 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,00 (s. a., 2H), 4,99 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 399.

10 Ejemplo 31**6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona****31**

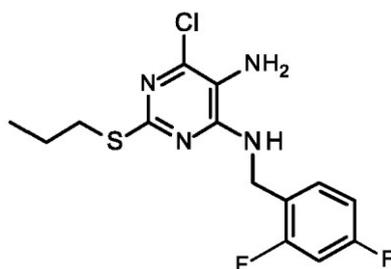
15

Etapas 1: Preparación de 6-cloro-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina**31a**

20 Se preparó el compuesto **31a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (2,4-difluorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (5,0 g, compuesto **31a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 375.

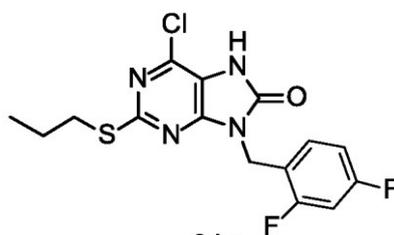
25

Etapas 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**31b**

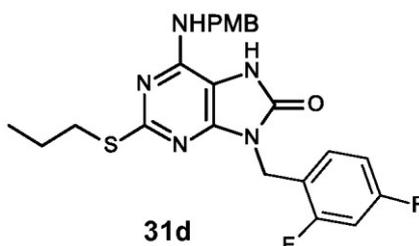
Se preparó compuesto 31b de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **31a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,0 g, compuesto **31b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**31c**

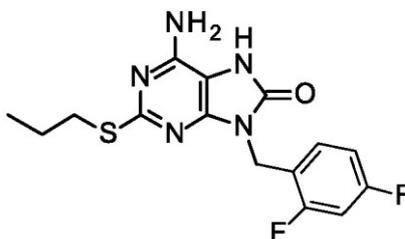
Se preparó compuesto 31c de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **31b**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (4,0 g, compuesto **31c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371.

Etapa 4: Preparación de 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**31d**

Se preparó compuesto **31d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **31c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,9 g, compuesto **31d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

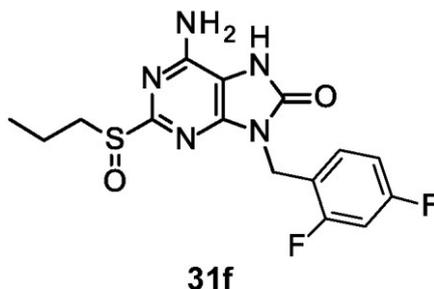
Etapa 5: Preparación de 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**31e**

30

5 Se preparó compuesto **31e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **31d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,4 g, compuesto **31e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

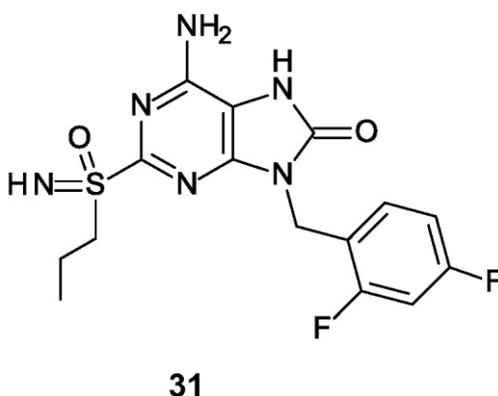
Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona



10 Se preparó compuesto **31f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **31e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-2-propilsulfanil-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (290 mg, compuesto **31f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

15

Etapas 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona

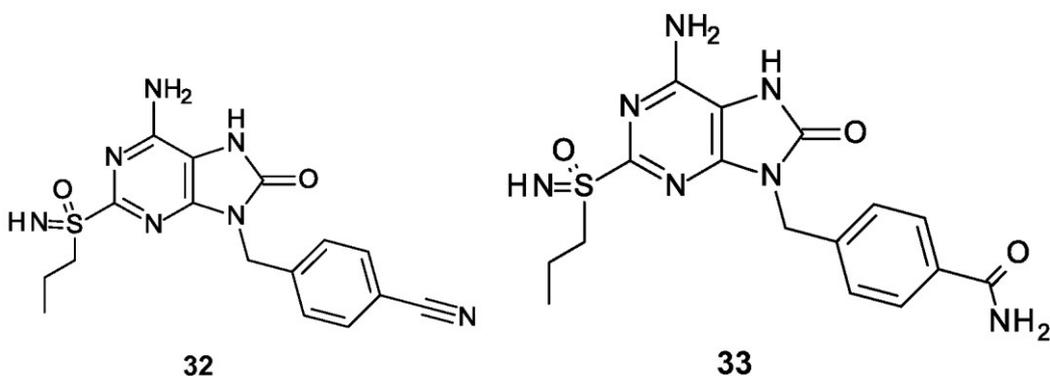


20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **31f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (33 mg, compuesto **31**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,68 (s. a., 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,01 (s. a., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

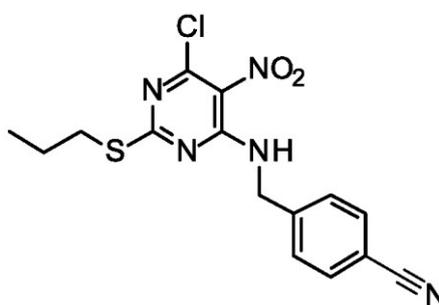
25

Ejemplo 32 y ejemplo 33

30 **4 -[[6-Amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto 32) y 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto 33)**



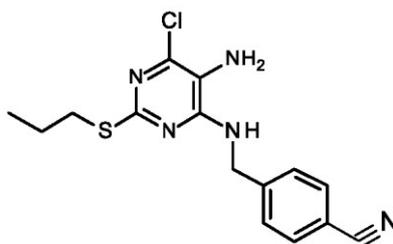
Etapas 1: Preparación de 4-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo



32a

5 Se preparó el compuesto **32a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 4-(aminometil)benzonitrilo en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 4-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (5,5 g, compuesto **32a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

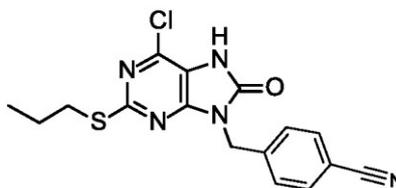
10 **Etapas 2:** Preparación de 4-[[[5-amino-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo



32b

15 Se preparó compuesto **32b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 4-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (compuesto **32a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 4-[[[5-amino-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (2,7 g, compuesto **32b**) como un aceite marrón. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

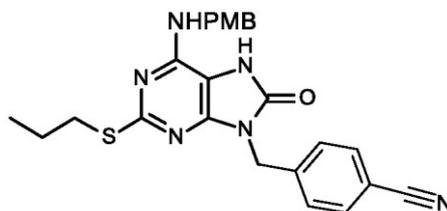
20 **Etapas 3:** Preparación de 4-[[[6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo



32c

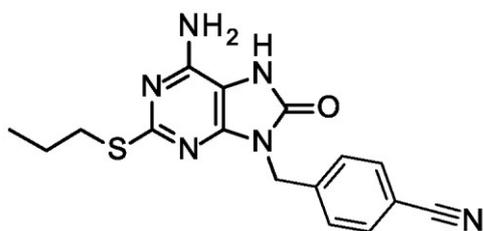
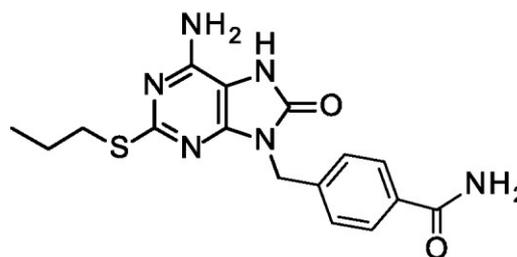
Se preparó compuesto **32c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 4-[[[(5-amino-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzonitrilo (2,7 g, compuesto **32b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 4-[[[(6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzonitrilo (2,5 g, compuesto **32c**) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,14 (s. a., 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 360.

Etapa 4: Preparación de 4-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo

**32d**

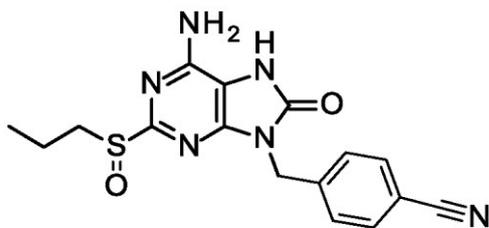
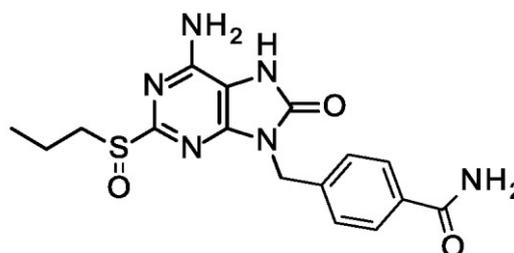
Se preparó compuesto **32d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 4-[[[(6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzonitrilo (compuesto **32c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 4-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (3,0 g, compuesto **32d**) como un sólido rojo claro. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 461.

Etapa 5: Preparación de 4-[[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfanil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **32e) y 4-[[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfanil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto **33a**)**

**32e****33a**

Se prepararon los compuestos **32e**, **33a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 4-[[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **32d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo como una mezcla (1,5 g) 4-[[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfanil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **32e**) y 4-[[[6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto **33a**).

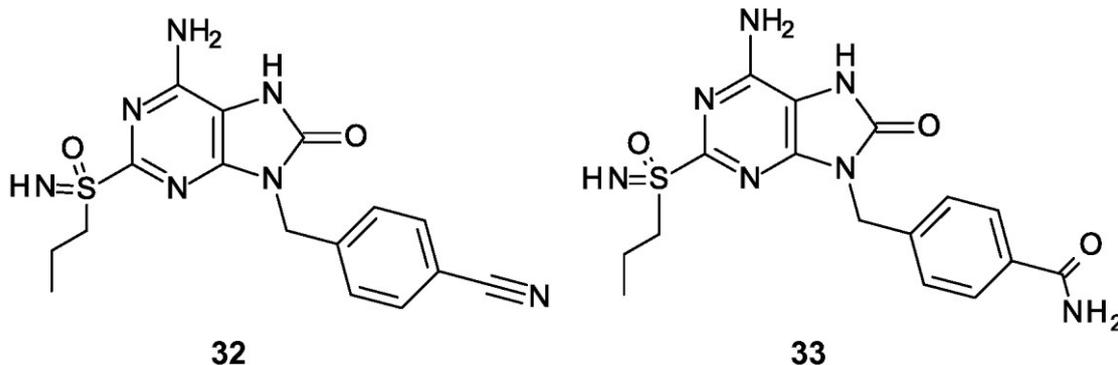
Etapa 6: Preparación de 4-[[[6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **32f) y 4-[[[6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto **33b**)**

**32f****33b**

Se prepararon los compuestos **32f**, **33b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando la mezcla de 4-[[[6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzonitrilo (compuesto **32e**) y 4-[[[6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzamida (compuesto **33a**).

il)metil]benzamida (compuesto **33a**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo como una mezcla de sólido blanco 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (compuesto **32f**) y 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzamida (250 mg, compuesto **33b**).

5 **Etapas 7: Preparación de 4-[(6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (compuesto 32) y 4-[(6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il)metil]benzamida (compuesto 33)**



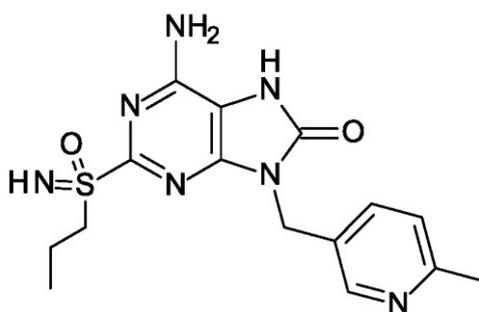
10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando la mezcla de 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (compuesto **32f**) y 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzamida (compuesto **33b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[(6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il)metil]benzonitrilo (24,7 mg, **ejemplo 32**) y 4-[(6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il)metil]benzamida (18,8 mg, **ejemplo 33**).

15 **Ejemplo 32:** RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (s. a., 2H), 5,06 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 372.

20 **Ejemplo 33:** RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,73 (s. a., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (s. a., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H) MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 390.

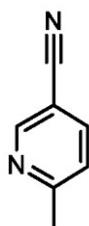
25 **Ejemplo 34**

6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



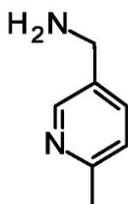
30

Etapas 1: Preparación de 6-metilpiridina-3-carbonitrilo

**34a**

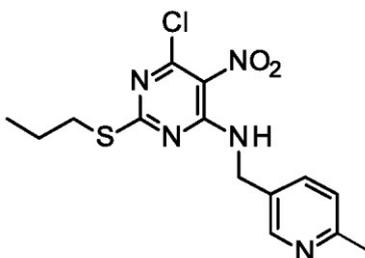
5 A una suspensión de ácido 6-metilpiridin-3-carboxílico (17,0 g, 125 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió tricloruro de fosforilo (84,24 g, 708 mmol) gota a gota. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se suspendió en EtOAc (400 ml), se basificó con NaHCO₃ sat. (400 ml), y se extrajo con EtOAc (300 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con (PE/EtOAc de 10/1 a 5/1) para dar 6-metilpiridina-3-carbonitrilo (10,5 g, compuesto **34a**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119.

10 **Etapa 2: Preparación de (6-metil-3-piridil)metilamina**

**34b**

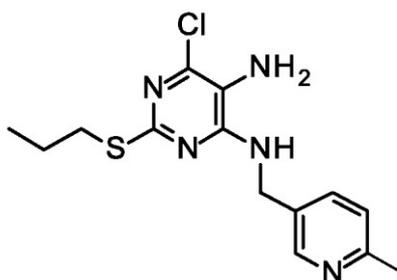
15 A una solución de 6-metilpiridin-3-carbonitrilo (10,5 g, 25,7 mmol) en MeOH (80 ml) y NH₃/MeOH (20 ml, 7 M) se le añadió Raney-Ni (2,0 g) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó a vacío y se rellenó con H₂. Se agitó la mezcla durante 12 h a 40 °C en atmósfera de H₂ (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar (6-metil-3-piridil)metilamina (9,5 g, compuesto **34b**) como un aceite ligero. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123.

20 **Etapa 3: Preparación de 6-cloro-N-[(6-metil-3-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina**

**34c**

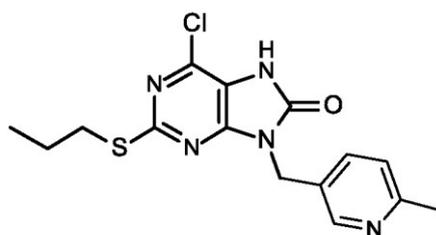
25 Se preparó el compuesto **34c** de forma análoga al ejemplo 15, etapa 1 usando (6-metil-3-piridil)metilamina (compuesto **34b**) en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(6-metil-3-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (15,5 mg, compuesto **34c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

30 **Etapa 4: Preparación de 6-cloro-N-4-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina**

**34d**

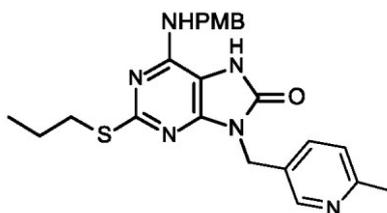
Se preparó compuesto **34d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **34c**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*-4-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (10,9 g, compuesto **34d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Etapas 5: Preparación de 6-cloro-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**34e**

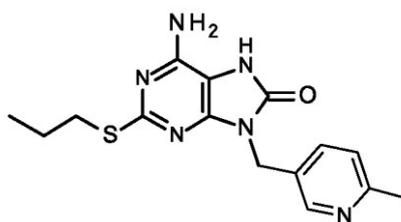
Se preparó compuesto **34e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **34d**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (12,0 g, compuesto **34e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Etapas 6: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**34f**

Se preparó compuesto **34f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **34e**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (15,0 g, compuesto **34f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

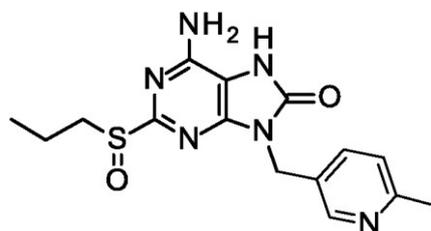
Etapas 7: Preparación de 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**34g**

Se preparó compuesto **34g** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **34f**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (7,9 g, compuesto **34g**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331.

Etapa 8: Preparación de 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona

10

**34h**

Se preparó compuesto **34h** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **34g**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **34h**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

15

Etapa 9: Preparación de 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**34**

20

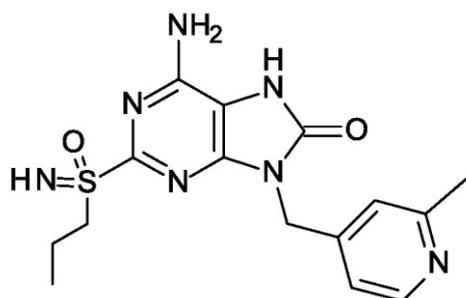
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **34h**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (13 mg, **ejemplo 34**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 8,47 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,71-1,57 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

25

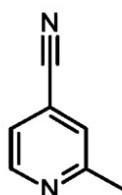
Ejemplo 35

30

6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



Etapas 1: Preparación de 2-metilpiridina-4-carbonitrilo

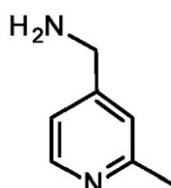


35a

5

Una mezcla de 2-cloropiridina-4-carbonitrilo (30,0 g, 216,0 mol), AlMe_3 (11 ml, 220 mmol, 2 M en tolueno) y Pd (PPh_3)₄ (2,3 g, 2,0 mmol) en dioxano (400 ml) se calentó a 130 °C durante 10 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a TA, a continuación se vertió en agua con hielo (1000 ml), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluido con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar 2-metilpiridina-4-carbonitrilo (compuesto **35a**) como un cristal amarillo. (5,2 g). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H)⁺]: 119.

15 **Etapas 2: Preparación de (2-metil-4-piridil)metilamina**

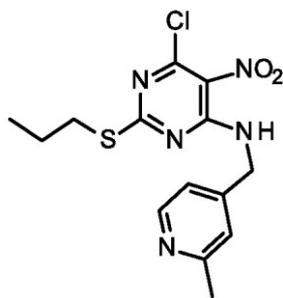


35b

A una solución de 2-metilpiridin-4-carbonitrilo (1,6 g, 13 mmol, compuesto **35a**) en MeOH (30 ml) y NH_3/MeOH (20 ml, 7 M) se le añadió Raney-Ni (2,0 g) bajo atmósfera de N_2 . Se desgasificó la suspensión a vacío y se purgó con H_2 dos veces. Se agitó la mezcla bajo atmósfera de H_2 (50 psi) a 40 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar (2-metil-4-piridil)metilamina (1,6 g, compuesto **35b**) como un aceite marrón. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,41 ($J = 5,0$ Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). MS obsd. (ESI^+) [(M+H)⁺]: 123.

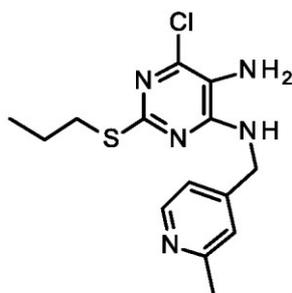
25

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-N-[(2-metil-4-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**35c**

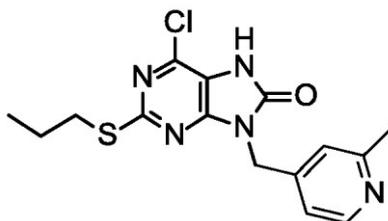
Se preparó el compuesto **35c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (2-metil-4-piridil)metilamina (compuesto **35b**) en lugar de (2-clorofenil)metanamina. Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (4,3 g, compuesto **35c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

Etapa 4: Preparación de 6-cloro-*N*4-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**35d**

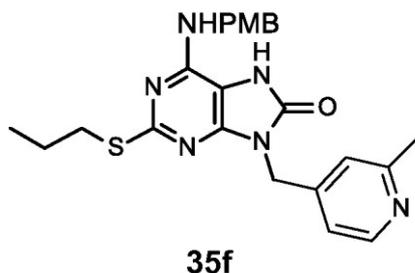
Se preparó compuesto **35d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** mediante 6-cloro-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **35c**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*4-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (2,0 g, compuesto **35d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Etapa 5: Preparación de 6-cloro-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**35e**

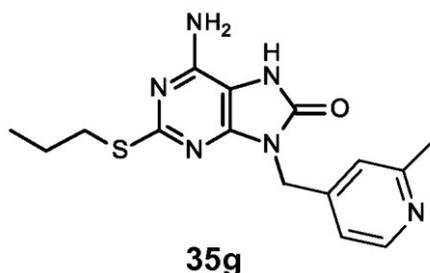
Se preparó compuesto **35e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **35d**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,5 g, compuesto **35e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Etapa 6: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona



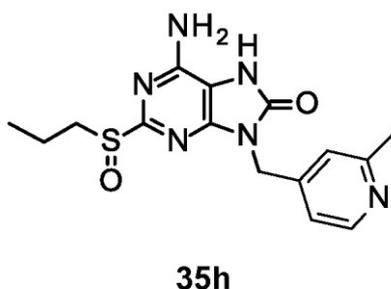
5 Se preparó compuesto **35f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **35e**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (3,3 g, compuesto **35f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Etapas 7: Preparación de 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



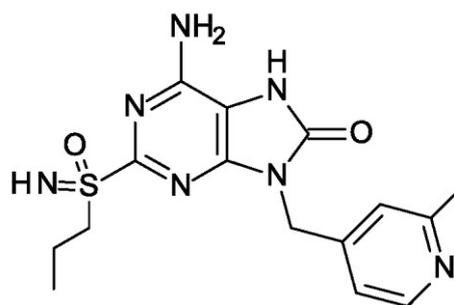
10 Se preparó compuesto **35g** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **35f**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **35g**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331.

Etapas 8: Preparación de 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



20 Se preparó compuesto **35h** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **35g**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (180 mg, compuesto **35h**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

Etapas 9: Preparación de 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

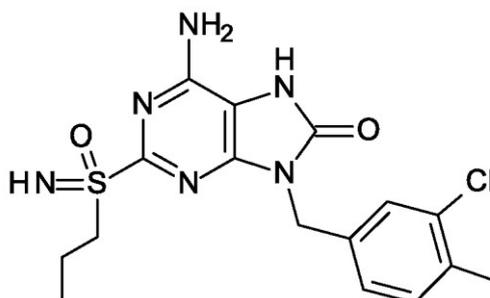


35

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **35h**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[2,4-difluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (21 mg, **ejemplo 35**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,68 (s. a., 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,01 (s. a., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 362.

10 Ejemplo 36

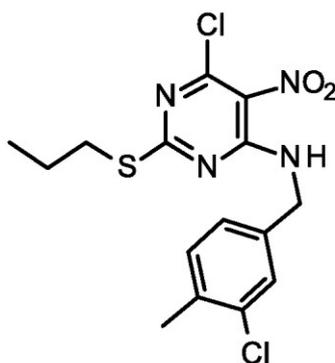
6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



36

15

Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

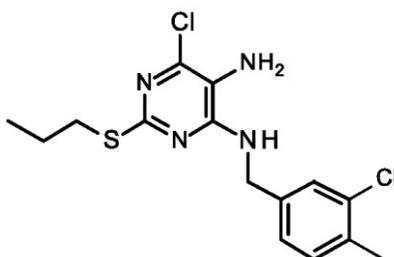


36a

20 Se preparó el compuesto **36a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (3-cloro-4-metil-fenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (5,0 g, compuesto **36a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 387.

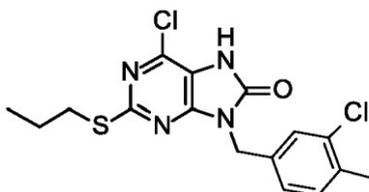
25

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**36b**

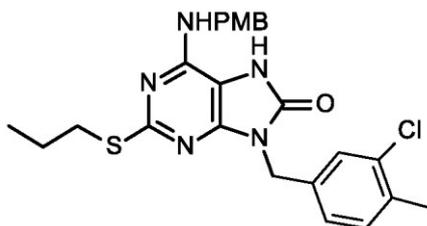
5 Se preparó compuesto **36b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-*N*-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **36a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-*N*-[(3-cloro-4-metilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,0 g, compuesto **36b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**36c**

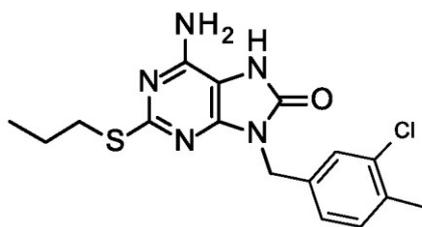
10 Se preparó compuesto **36c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **36b**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **36c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

Etapas 4: Preparación de 9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**36d**

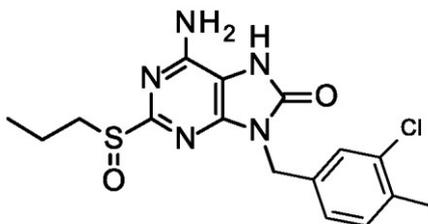
20 Se preparó compuesto **36d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **36c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (4,0 g, compuesto **36d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484.

Etapas 5: Preparación de 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

**36e**

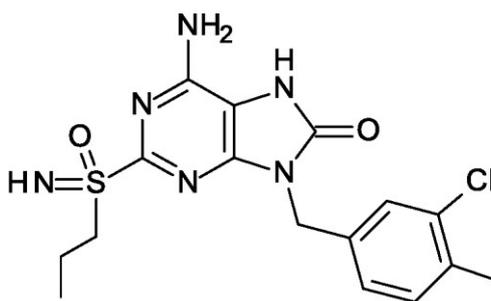
Se preparó compuesto **36e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **36d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona. Se obtuvo 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (230 mg, compuesto **36e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

Etapla 6: Preparación de 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona

**36f**

Se preparó compuesto **36f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **36e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (155 mg, compuesto **36f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

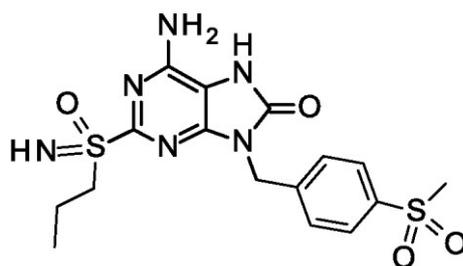
Etapla 7: Preparación de 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**36**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (155 mg, compuesto **36f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (34 mg, **ejemplo 36**) como un sólido gris. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s. a., 2H), 4,93 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

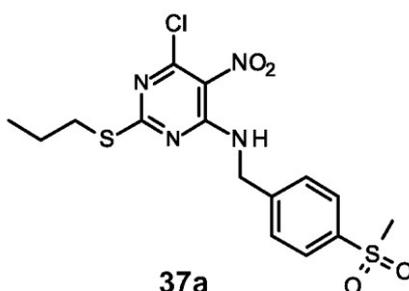
Ejemplo 37

6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



37

Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina



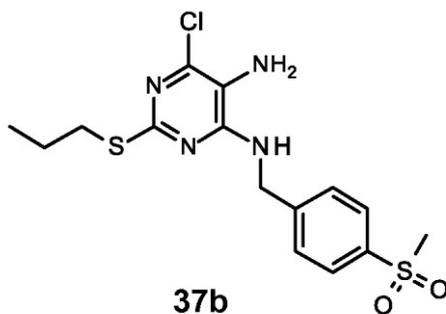
37a

5

Se preparó el compuesto **37a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (4-metilsulfonylfenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (3,6 g, compuesto **37a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417.

10

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina



37b

15 Se preparó compuesto **37b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **37a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N4-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (3,2 g, compuesto **37b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

20

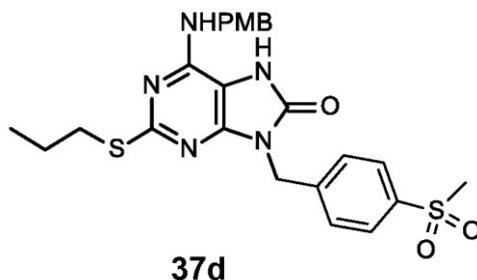
Etapa 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



37c

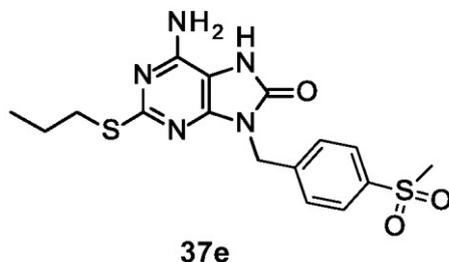
Se preparó compuesto **37c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-*N*4-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **37b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,0 g, compuesto **37c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

5 **Etapla 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



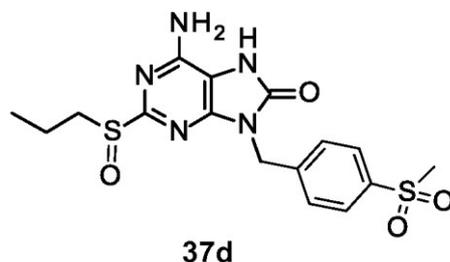
10 Se preparó compuesto **37d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **37c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,2 g, compuesto **37d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514.

15 **Etapla 5: Preparación de 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



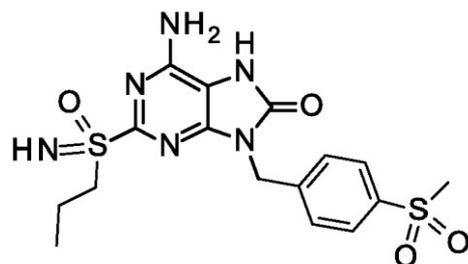
20 Se preparó compuesto **37e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **36d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona. Se obtuvo 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,2 g, compuesto **37e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

25 **Etapla 6: Preparación de 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**



30 Se preparó compuesto **37d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **37e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (200 mg, compuesto **37f**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

35 **Etapla 7: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[[(2,4-difluorofenil)metil]-7*H*-purin-8-ona**

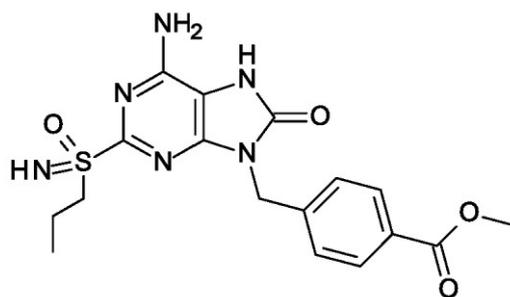


37

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-amino-9-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-2-propilsulfenil-7H-purin-8-ona (compuesto **37f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfenil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-metilsulfonylfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (17 mg, **ejemplo 37**) como un sólido gris. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (s. a., 2H), 5,08 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,34- 3,28 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 425.

10 Ejemplo 38

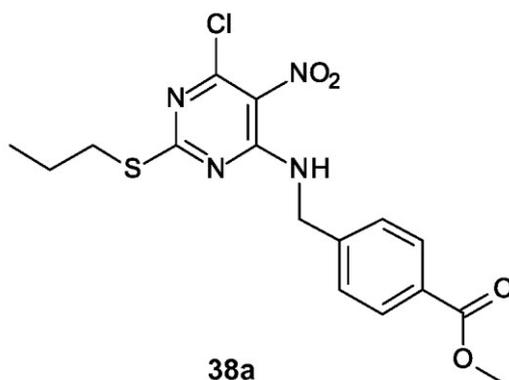
4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo



38

15

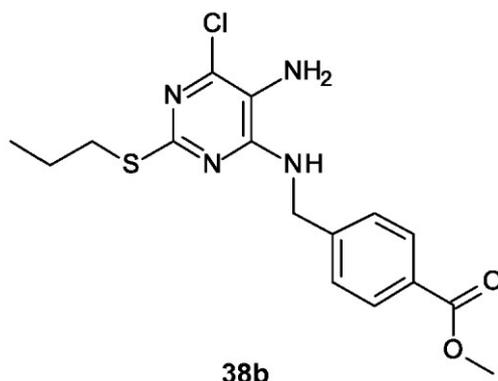
Etapas 1: Preparación de 4-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il]amino]metil]benzoato de metilo



38a

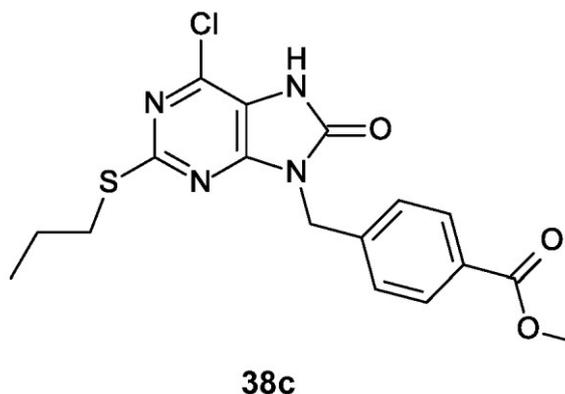
20 Se preparó el compuesto **38a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 4-(aminometil)benzoato de metilo en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 4-[[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il]amino]metil]benzoato de metilo (compuesto **38a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 397.

25 Etapas 2: Preparación de 4-[[[6-cloro-5-metil-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il]amino]metil]benzoato de metilo



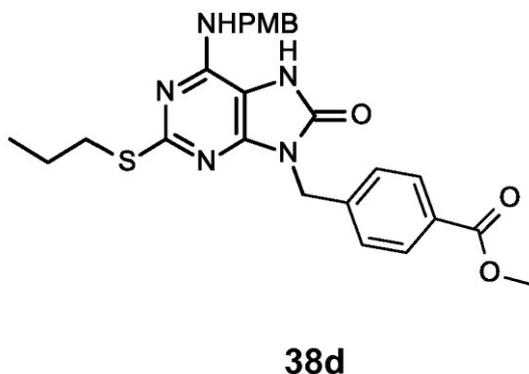
5 Se preparó compuesto **38b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 4-[[6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzoato de metilo (compuesto **38a**) en lugar de 6-cloro-*N*-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 4-[[6-cloro-5-metil-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzoato de metilo (compuesto **38b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Etapas 3: Preparación de 4-[(6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzoato de metilo

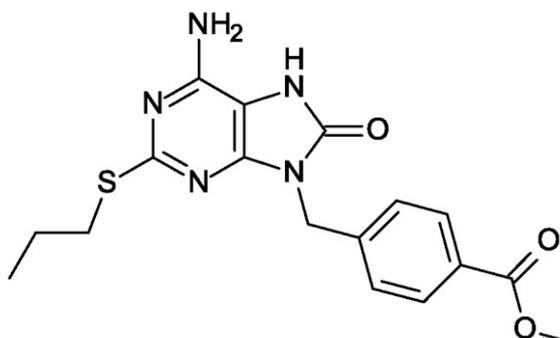


10 Se preparó compuesto **38c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 4-[[6-cloro-5-metil-2-propilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]metil]benzoato de metilo (compuesto **38b**) en lugar de 6-cloro-*N*4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 4-[(6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 39.

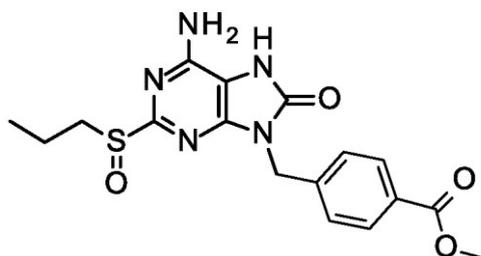
Etapas 4: Preparación de 4-[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzoato de metilo



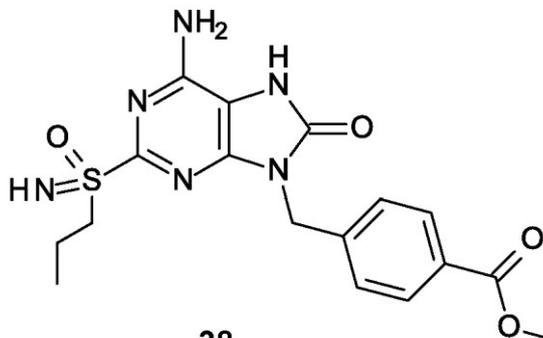
20 Se preparó compuesto **38d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 4-[(6-cloro-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 4-[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-9-il]metil]benzoato de metilo (compuesto **38d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 494.

Etapas 5: Preparación de 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo**38e**

5 Se preparó compuesto **38e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 5** usando 4-[[6-[(4-metoxifenil)metilamino]-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo (compuesto **38d**) en lugar de 9-[(2-clorofenil)metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15d**). Se obtuvo 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374.

Etapas 6: Preparación de 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo**38f**

15 Se preparó compuesto **38f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 4-[(6-amino-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38f**) como un sólido blanco MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390.

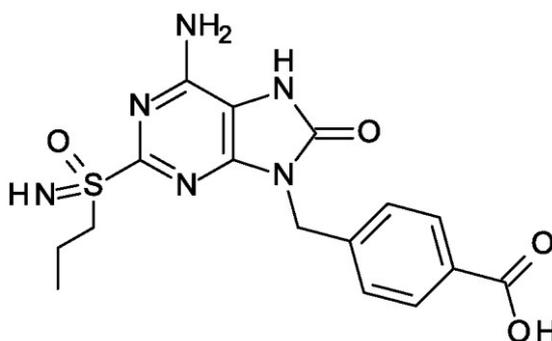
Etapas 7: Preparación de 4-[(6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il)metil]benzoato de metilo**38**

25 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 4-[(6-amino-8-oxo-2-

propilsulfanil-7*H*-purin-9-il)metil]benzoato de metilo (compuesto **38f**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona. Se obtuvo 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzoato de metilo (127 mg, **ejemplo 38**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,75 (s. a., 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (s. a., 2H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 405.

Ejemplo 39

Ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzoico

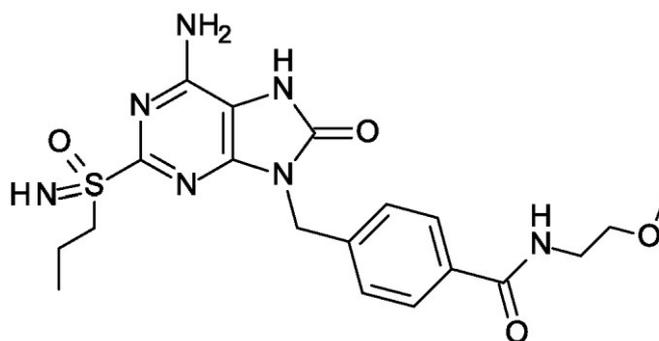


39

A una solución de 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzoato de metilo (70 mg, compuesto **38**) en THF/MeOH (2/1, v/v, 3 ml) se le añadió LiOH acuoso (0,34 ml, 0,34 mmol, 1 M) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El sólido formado se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativa para dar ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzoico (38 mg, **ejemplo 39**). RMN de ¹H (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,76 (s. a., 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (s. a., 2H), 5,04 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

Ejemplo 40

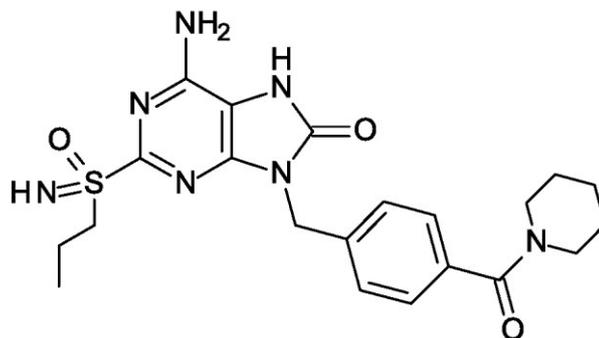
4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]-*N*-(2-metoxietil)benzamida



40

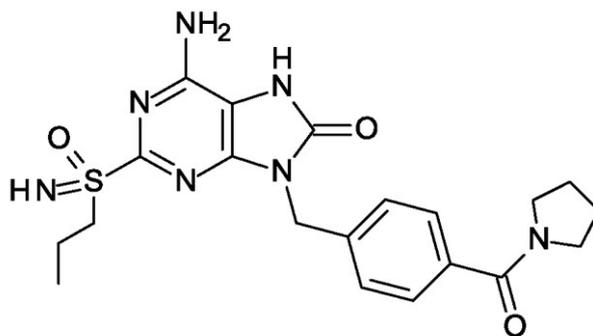
A una solución de ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]benzoico (100 mg, compuesto 39), HATU (146 mg, 0,38 mmol) y DIPEA anhidro (89 µl, 0,51 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió 2-metoxietanamina (44 µl, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-9-il]metil]-*N*-(2-metoxietil)benzamida (18 mg, **ejemplo 40**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 8,44-8,61 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,50 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,49 Hz, 2H), 6,98 (s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s. a., 1H), 3,38-3,44 (m, 4H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448

Ejemplo 41

6-amino-9-[[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**41**

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 40** usando piperidina en lugar de 2-metoxietanamina. Se obtuvo 6-amino-9-[[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (6,5 mg, **ejemplo 41**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,80 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,04 (s. a., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,55 (s. a., 2H), 3,26-3,39 (m, 4H), 1,43-1,68 (m, 8H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 458.

10

Ejemplo 42**6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona****42**

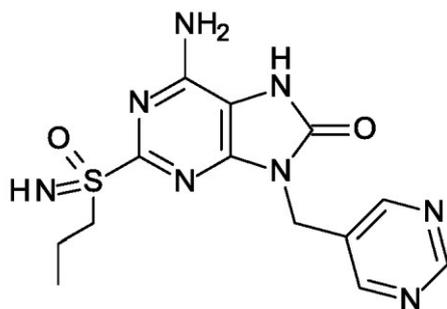
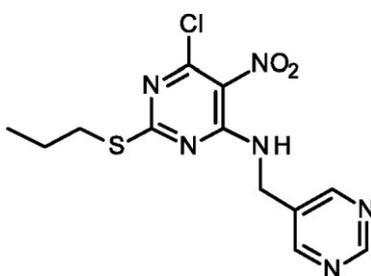
15

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 40** usando pirrolidina en lugar de 2-metoxietanamina. Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona (8,0 mg, **ejemplo 42**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,60 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,31$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 6,99 (s. a., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,31-3,34 (m, 4H), 1,62-1,67 (m, 4H), 1,62-1,67 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 444

20

Ejemplo 43**6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona**

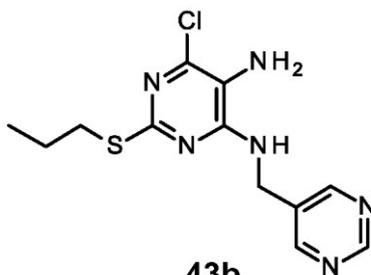
25

**43****Etapa 1: Preparación de 6-cloro-5-nitro-2-propilsulfanil-N-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4-amina****43a**

5

Se preparó el compuesto **43a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)-N-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4-amina (4,0 g, compuesto **43a**) como un aceite amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 341.

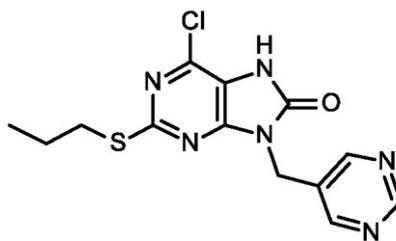
10

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-2-propilsulfanil-N4-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidina-4,5-diamina**43b**

15 Se preparó compuesto **43b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)-N-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4-amina (compuesto **43a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-2-propilsulfanil-N4-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidina-4,5-diamina (1,0 g, compuesto **43b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 311.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona

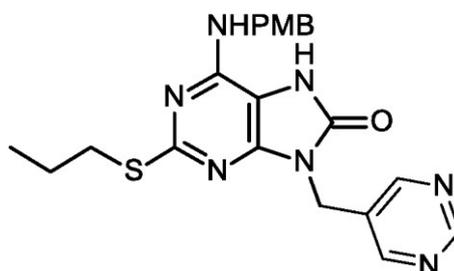
20



43c

Se preparó compuesto **43c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-2-propilsulfanil-N4-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidina-4,5-diamina (compuesto **43b**) en lugar de 6-cloro-N4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (0,5 g, compuesto **43c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 337.

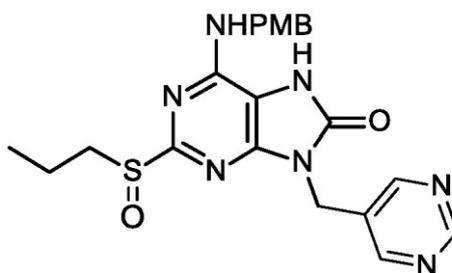
Etapas 4: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona



43d

Se preparó compuesto **43d** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **43c**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **43d**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 438.

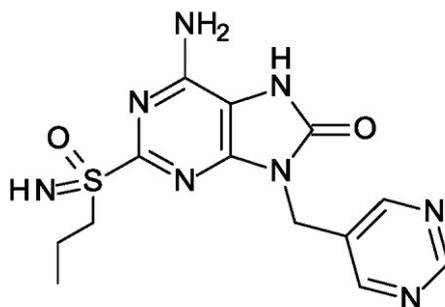
Etapas 5: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfonil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona



43e

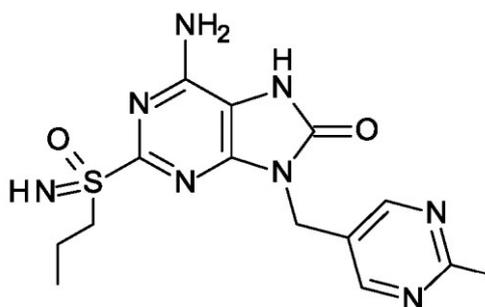
Se preparó compuesto **43e** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **43d**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfonil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (280 mg, compuesto **43e**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454.

Etapas 6: Preparación de 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona



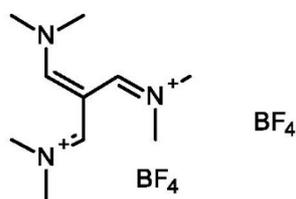
43

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfinil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **43e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-2-(propilsulfonimidoyl)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (70 mg, **ejemplo 43**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 9,13 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,07 (s. a., 2H), 5,04 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,27-3,34 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 349.

10 **Ejemplo 44****6-amino-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona**

44

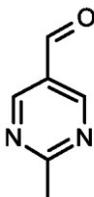
15 **Etapa 1: Preparación de N,N' -[2-[1-(dimetilamino)metilideno]propano-1,3-diilideno]bis(N -metilmetanaminio)bis(tetrafluoroborato)**



44a

20 A DMF enfriado (400 ml) en un matraz de fondo redondo se le añadió POCl_3 (165,5 g) a -10°C . Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 h. A esta mezcla de reacción se le añadió ácido 2-bromoacético (50 g, 360 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h, a continuación se retiró el DMF a vacío. El residuo rojo oscuro se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió tetrafluoroborato de sodio (100 g, 911 mmol) al residuo. Después de enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo, se obtuvo N,N' -[2-[1-(dimetilamino)metilideno]propano-1,3-diilideno]bis(N -metilmetanaminio)bis(tetrafluoroborato) (120 g, compuesto **44a**) por filtración como un sólido marrón y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 **Etapa 2: Preparación de 2-metilpirimidina-5-carbaldehído**

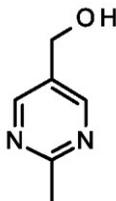


44b

5 A una mezcla de *N,N'*-[2-[1-(dimetilamino)metilideno]propano-1,3-diilideno]bis(*N*-metilmetanaminio)bis(tetrafluoroborato) (70 g, 196 mmol, compuesto **44a**) y HCl acetamida (37 g, 392 mmol) en MeCN/H₂O (400 ml, v/v = 1/1) se le añadió NaOH (120 g, 3,0 mmol) a 15 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 6-7 con AcOH, se extrajo con acetato de etilo (100 ml) tres veces. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-metilpirimidina-5-carbaldehído (10 g, compuesto **44b**) como un sólido amarillo.

10

Etapa 3: Preparación de (2-metilpirimidin-5-il)metanol

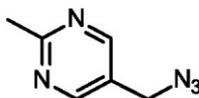


44c

15 A una mezcla de 2-metilpirimidina-5-carbaldehído (8 g, 66 mmol, compuesto **44b**) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH₄ (7,5 g, 197 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml) tres veces. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (2-metilpirimidin-5-il)metanol (4,1 g, 51 %, compuesto **44c**) como un sólido blanco.

20

Etapa 4: Preparación de 5-(azidometil)-2-metilpirimidina

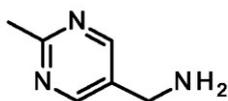


44d

25 A una mezcla de (2-metilpirimidin-5-il)metanol (4,1 g, 33 mmol, compuesto **44c**) en CHCl₃ (40 ml) y tolueno (40 ml) se le añadió DPPA (27 g, 83 mmol) y DBU (25 g, 164 mmol) a 0 °C y se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-(azidometil)-2-metilpirimidina (2,8 g, compuesto **44d**) como un aceite ligero.

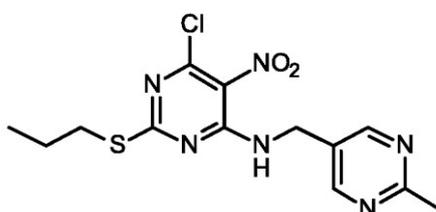
30

Etapa 5: Preparación de (2-metilpirimidin-5-il)metanamina.

**44e**

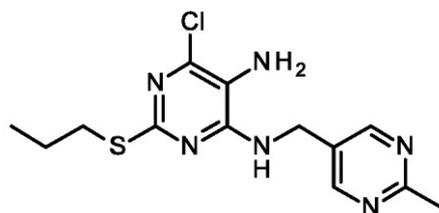
Una mezcla de 5-(azidometil)-2-metilpirimidina (2,8 g, 18,8 mmol, compuesto **44d**) y Pd/C (500 mg) en MeOH (100 ml) se agitó bajo 1 atm de H₂ a 15 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (1,8 g, 78 %, compuesto **44e**) como un sólido blanco.

Etapas 6: 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**44f**

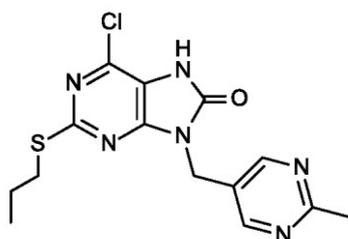
Se preparó el compuesto **44f** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (2-metilpirimidin-5-il)metanamina (compuesto **44e**) en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (2,8 g, compuesto **44f**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Etapas 7: Preparación de 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**44g**

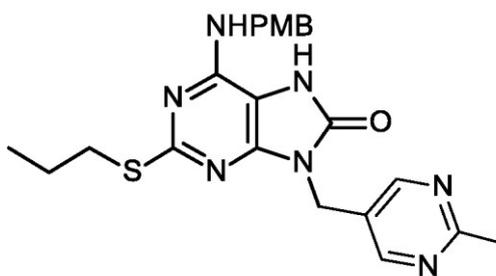
Se preparó compuesto **44g** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-amina (compuesto **44f**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo y se usó 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (2,1 g, compuesto **44g**) en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 325.

Etapas 8: Preparación de 6-cloro-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona

**44h**

Se preparó compuesto **44h** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-N4-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **44g**) en lugar de 6-cloro-N4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,8 g, compuesto **44h**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

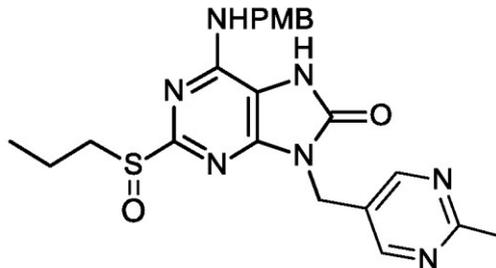
Etapas 9: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



44i

Se preparó compuesto **44i** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **44h**) en lugar de 6-cloro-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15c**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (500 mg, compuesto **44i**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 452.

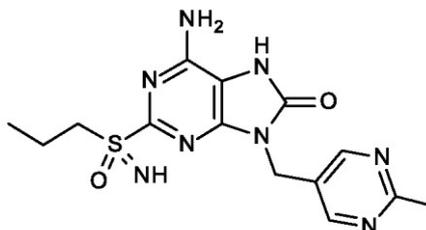
Etapas 10: Preparación de 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



44j

Se preparó compuesto **44j** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 6** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-propilsulfanil-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **43i**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (420 mg, compuesto **44j**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 468.

Etapas 11: Preparación de 6-amino-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

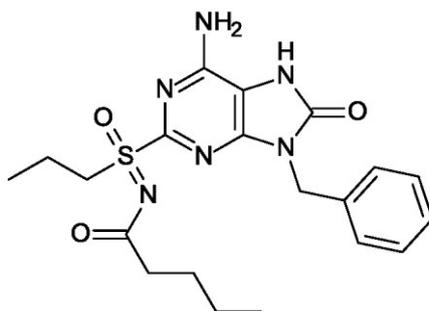


44

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-[(4-metoxifenil)metilamino]-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **44j**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-

2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-amino-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidol)-7H-purin-8-ona (16,5 mg, **ejemplo 44**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,71 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,65-1,62 (m, 2H), 0,95-0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

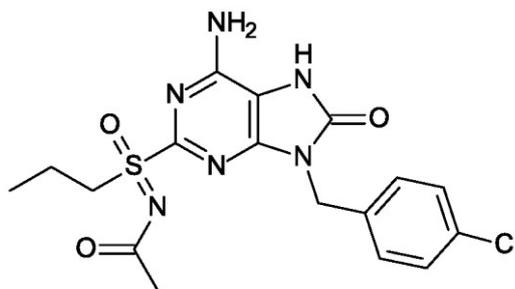
5

Ejemplo 46***N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il]-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]pentanamida****46**

10

A la solución de 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidol)-7H-purin-8-ona (70 mg, 0,21 mmol, compuesto **4**) en piridina (2 ml) se le añadió anhídrido de ácido valérico (41 mg), 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 h. Después de la reacción, se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il]-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]pentanamida (13,7 mg, **ejemplo 46**). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,29-7,32 (m, 5H), 7,19 (s. a., 2H), 4,90 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 2,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 1H), 1,47-1,59 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,39$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431.

15

Ejemplo 47***N*-[[6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-7H-purin-2-il]-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]acetamida****47**

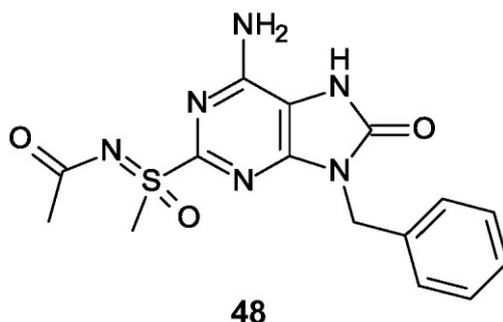
25

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 46** usando anhídrido acético y 6-amino-9-(4-clorobencilmetil)-2-(propilsulfonimidol)-7H-purin-8-ona (compuesto **9**) en lugar de anhídrido de ácido valérico y 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidol)-7H-purin-8-ona (**ejemplo 4**). Se obtuvo *N*-[[6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-7H-purin-2-il]-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]acetamida (2 mg, **ejemplo 47**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,31-7,40 (m, 4H), 7,29 (s. a., 2H), 4,95 (s, 2H), 3,42-3,57 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,61-1,76 (m, 1H), 1,47-1,59 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 423.

30

Ejemplo 48***N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il]-metil-oxo- λ^4 -sulfanilideno]acetamida**

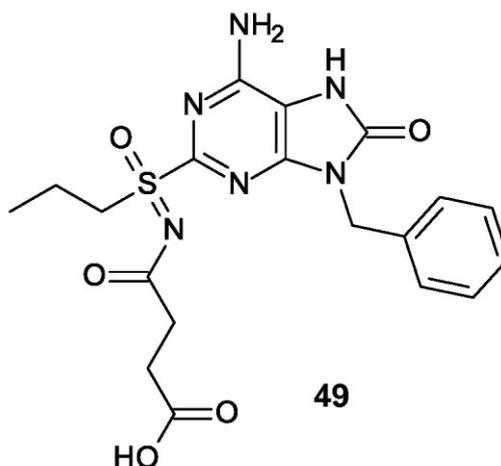
35



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 46** usando anhídrido acético en lugar de anhídrido de ácido valérico. Se obtuvo *N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il]-metil--oxo-λ⁴-sulfanilideno]acetamida (44 mg, **ejemplo 48**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,80 (s. a., 1H), 7.,26-7,36 (m, 5H), 7,18 (s. a., 2H), 4,96 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Ejemplo 49

10 **Ácido 4-[[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico**



15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 46** usando anhídrido succínico en lugar de anhídrido de ácido valérico. Se obtuvo ácido 4-[[[6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-7*H*-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico (500 mg, **ejemplo 49**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,31-7,41 (m, 5H), 7,21 (s. a., 2H), 4,88-5,00 (m, 2H), 3,40-3,64 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481.

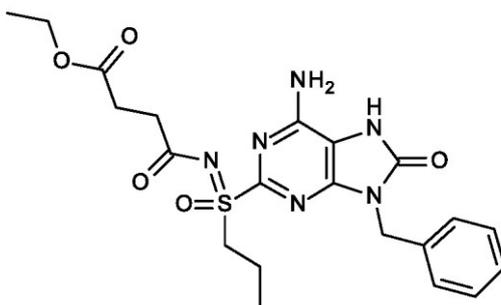
20 La separación del compuesto del **ejemplo 49** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 49-A** (elución más rápida, 105 mg) y el **ejemplo 49-B** (elución más lenta, 106,1 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak IC-3).

25 **Ejemplo 49-A:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,28-2,32 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 0,87-0,910,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481

30 **Ejemplo 49-B:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,46 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 0,87-0,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481

Ejemplo 50

35 **4-[[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il)-oxo-propil-λ⁴-sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoato de etilo**



5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 46** usando 4-cloro-4-oxo-butanoato de etilo en lugar de anhídrido de ácido valérico. Se obtuvo *N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il]-oxo-propil-λ⁴-sulfanylideno]benzamida (30 mg, **ejemplo 50**) como un sólido blanco.

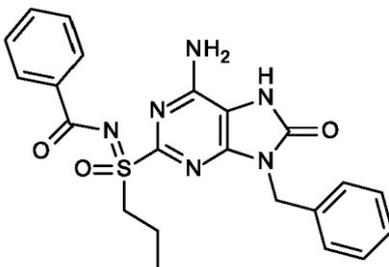
10 La separación del compuesto del **ejemplo 50** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 50-A** (elución más rápida, 11 mg) y el **ejemplo 50-B** (elución más lenta, 12 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak OD-3).

Ejemplo 50-A: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28-7,35 (m, 5H), 7,22 (s. a., 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

15 **Ejemplo 50-B:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28-7,35 (m, 5H), 7,22 (s. a., 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

20 **Ejemplo 51**

***N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il]-oxo-propil-λ⁴-sulfanylideno]benzamida**



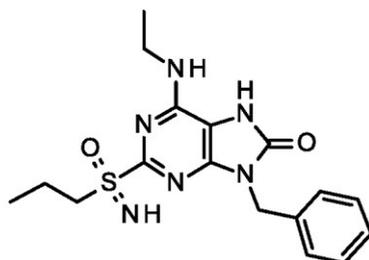
25 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 46** usando benzoato de benzoílo en lugar de anhídrido de ácido valérico. Se obtuvo *N*-[[6-amino-9-bencil-8-oxo-7*H*-purin-2-il]-oxo-propil-λ⁴-sulfanylideno]benzamida (220 mg, **ejemplo 51**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,77 (s a., 1H), 8,08-7,89 (m, 2H), 7,61-7,41 (m, 3H), 7,31-7,07 (m, 7H), 4,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,72-3,56 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

30 La separación del compuesto del **ejemplo 51** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 51-A** (elución más rápida, 50 mg) y el **ejemplo 51-B** (elución más lenta, 50,5 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak OD-3S).

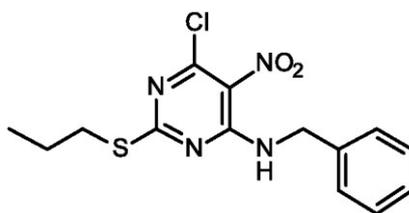
35 **Ejemplo 51-A:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,77 (s. a., 1H), 7,89-8,08 (m, 2H), 7,41-7,61 (m, 3H), 7,07-7,31 (m, 7H), 4,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

40 **Ejemplo 51-B:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,78 (s. a., 1H), 7,94-8,05 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 3H), 7,07-7,31 (m, 7H), 4,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,60-3,73 (m, 2H), 1,61-1,90 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

Ejemplo 52

9-bencil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**52**

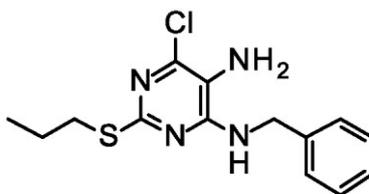
5

Etapa 1: Preparación de N-bencil-6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-amina**52a**

10 Se preparó compuesto **52a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando bencilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo N-bencil-6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-amina (35 g, compuesto **52a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339.

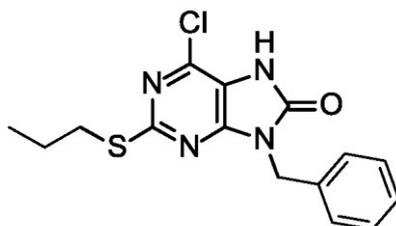
Etapa 2: Preparación de N4-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

15

**52b**

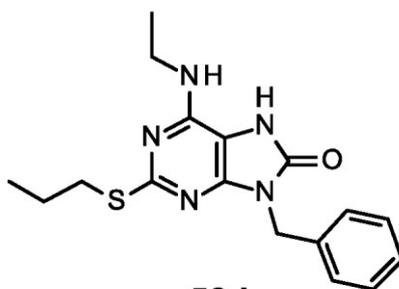
20 Se preparó compuesto **52b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando N-bencil-6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-amina (compuesto **52a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo N4-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (28,0 g, compuesto **52b**) como un sólido marrón. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309.

Etapa 3: Preparación de 9 bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona

**52c**

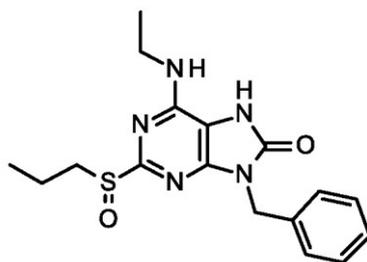
Se preparó compuesto **52c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando *N*4-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **52b**) en lugar de 6-cloro-*N*-4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (24,0 g, compuesto **52c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 335.

Etapas 4: Preparación de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona

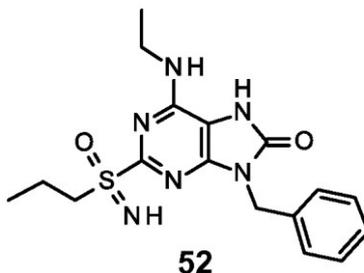
**52d**

A una solución de 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,3 g, 6,9 mmol, compuesto **52c**) en *n*-BuOH (8 ml) se le añadió EtNH₂ HCl (1,7 g, 20,6 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (5,4 g, 41,4 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó en microondas a 130 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se suspendió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (15 ml) dos veces y salmuera (30 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (1,2 g, compuesto **52d**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 344

Etapas 5: Preparación de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanilo-7*H*-purin-8-ona

**52e**

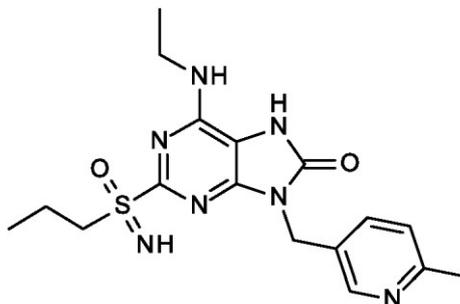
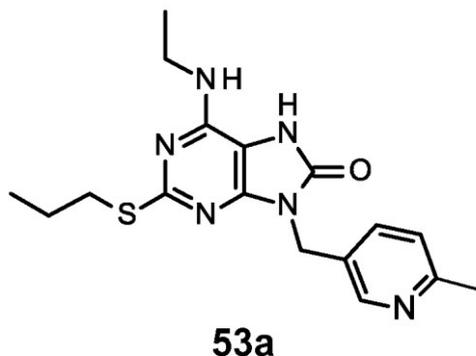
A una solución de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (682 mg, 2,0 mmol, compuesto **51d**) en THF (8 ml) se le añadió *m*-CPBA (415 mg, 2,4 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 min hasta que se formó una solución transparente. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂SO₃ saturado (5 ml), se extrajo con *i*-PrOH/DCM (20 ml, v/v = 1/3) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanilo-7*H*-purin-8-ona (580 mg, compuesto **52e**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360.

Etapas 6: Preparación de 9-bencil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (280 mg, compuesto **52e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 9-bencil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (94 mg, **ejemplo 52**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,65 (s, 1H), 7,50-7,22 (m, 5H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 375.

Ejemplo 53**6-(Etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**

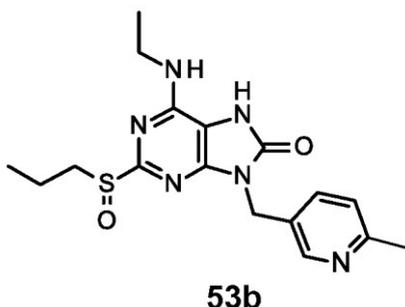
15

**Etapas 1: Preparación de 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**

20

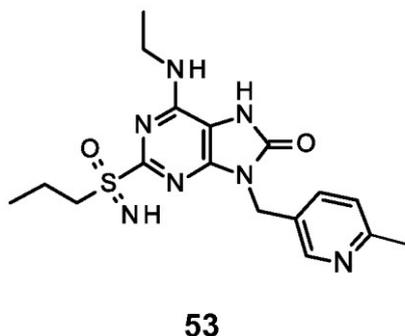
25 Se preparó compuesto **53a** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **34e**) en lugar de 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52c**). Se obtuvo 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (810 mg, compuesto **53a**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 359.

Etapas 2: Preparación de 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



Se preparó compuesto **53b** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 5** usando 6-cloro-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **53a**) en lugar de 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52d**). Se obtuvo 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanyl-7H-purin-8-ona (380 mg, compuesto **53b**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

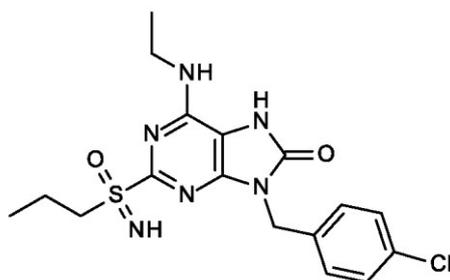
Etapas 3: Preparación de 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



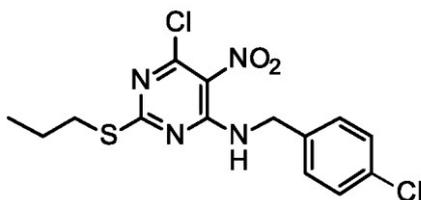
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-propilsulfanyl-7H-purin-8-ona (280 mg, compuesto **53b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanyl-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (78 mg, **ejemplo 53**) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,62-7,64 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,18-1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95-0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Ejemplo 54

9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

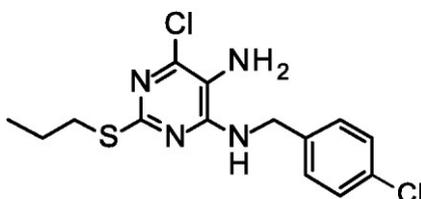


Etapas 1: Preparación de 6-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina

**54a**

5 Se preparó el compuesto **54a** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 1** usando (4-clorofenil)metilamina en lugar de (2-clorofenil)metilamina. Se obtuvo 6-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (11 g, compuesto **54a**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

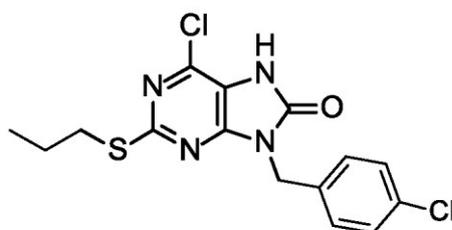
Etapas 2: Preparación de 6-cloro-N4-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina

**54b**

10 Se preparó compuesto **54b** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 2** usando N-4-clorobencil-6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-amina (compuesto **54a**) en lugar de 6-cloro-N-[(2-clorofenil)metil]-5-nitro-2-propilsulfanil-pirimidin-4-amina (compuesto **15a**). Se obtuvo 6-cloro-N4-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (4,8 g, compuesto **54b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

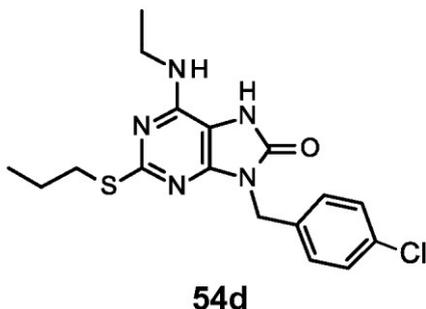
15

Etapas 3: Preparación de 6-cloro-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona

**54c**

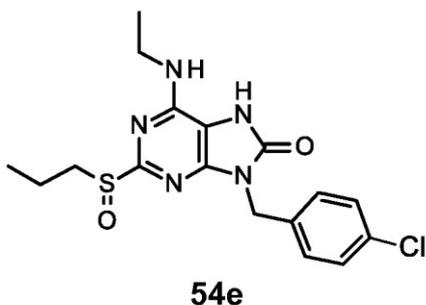
20 Se preparó compuesto **54c** de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 3** usando 6-cloro-N4-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **54b**) en lugar de 6-cloro-N4-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-pirimidina-4,5-diamina (compuesto **15b**). Se obtuvo 6-cloro-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (4,5 g, compuesto **54c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

25 **Etapas 4: Preparación de 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**



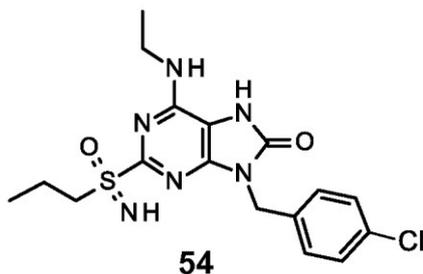
Se preparó compuesto **54d** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 4** usando 6-cloro-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **54c**) en lugar de 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52c**). Se obtuvo 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (400 mg, compuesto **54d**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 378.

Etapas 5: Preparación de 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona



Se preparó compuesto **54e** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 5** usando 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **54d**) en lugar de 9-bencil-6-cloro-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52d**). Se obtuvo 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfonil-7H-purin-8-ona (300 mg, compuesto **54e**) como un sólido amarillo claro. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

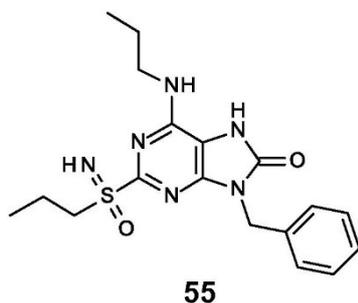
Etapas 6: Preparación de 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **54e**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo 9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (86 mg, **ejemplo 54**) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 2H), 1,54-1,76 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 3H), 0,86-0,99 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

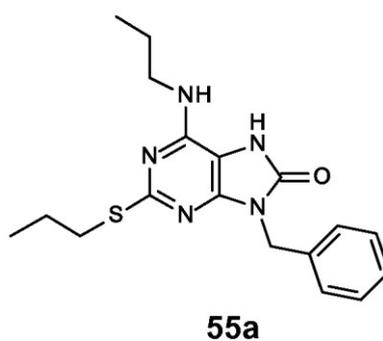
Ejemplo 55

9-bencil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona



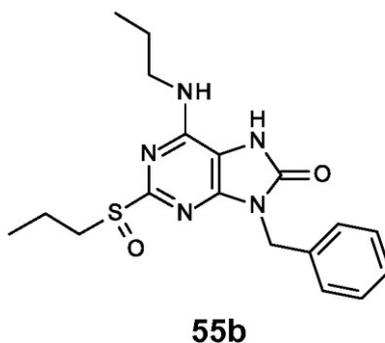
Etapa 1: Preparación de 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona

5



10 Se preparó el compuesto **55a** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 4** usando propan-1-amina en lugar de EtNH₂·HCl. Se obtuvo 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (820 mg, compuesto **55a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 358.

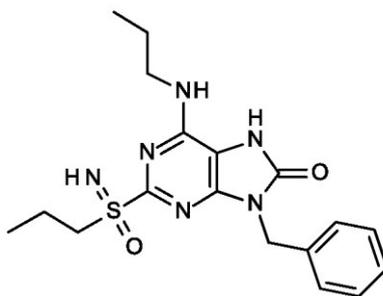
Etapa 2: Preparación de 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona



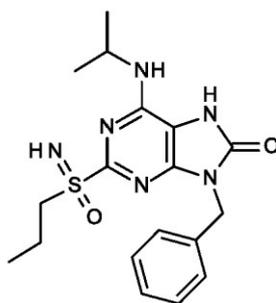
15 Se preparó compuesto **55b** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 5** usando 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **55a**) en lugar de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52d**). Se obtuvo 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (400 mg, compuesto **55b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374.

20

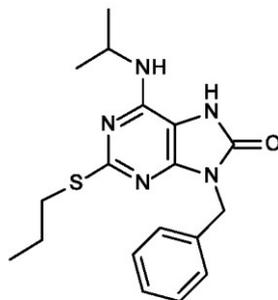
Etapa 3: Preparación de 9-bencil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona

**55**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 9-bencil-6-(propilamino)-2-propilsulfonimidóil-7H-purin-8-ona (compuesto **55b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonimidóil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 9-bencil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona (113,5 mg, **ejemplo 55**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 7,45-7,19 (m, 5H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 1,81-1,44 (m, 4H), 1,06-0,79 (m, 6H). MS obs. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 389.

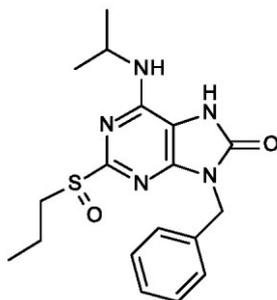
10 Ejemplo 56**9-bencil-6-(isopropilamino)-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona****56**

15

Etapla 1: Preparación de 9 bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona**56a**

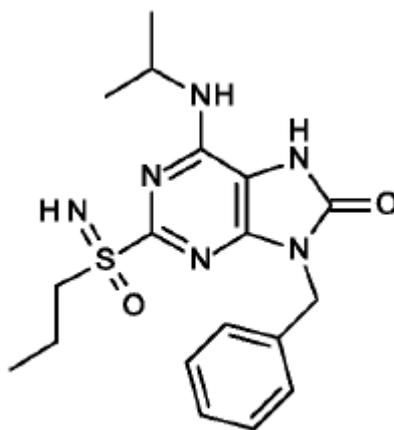
20 Se preparó el compuesto **56a** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 4** usando propan-2-amina en lugar de $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$. Se obtuvo 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,5 g, compuesto **56a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 358.

Etapla 2: Preparación de 9 bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfonimidóil-7H-purin-8-ona

**56b**

5 Se preparó compuesto **56b** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 5** usando 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **56a**) en lugar de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **52d**). Se obtuvo 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,35 g, compuesto **56b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

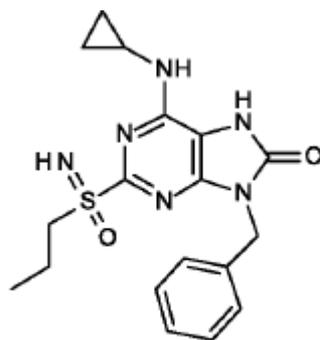
10 **Etapas 3. Preparación de 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona**

**56**

15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **56b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 9-bencil-6-(isopropilamino)-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona (100 mg, **ejemplo 56**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,45 (s. a., 1H), 7,47-7,21 (m, 5H), 6,93-6,80 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,38-3,37 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,23 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 389.

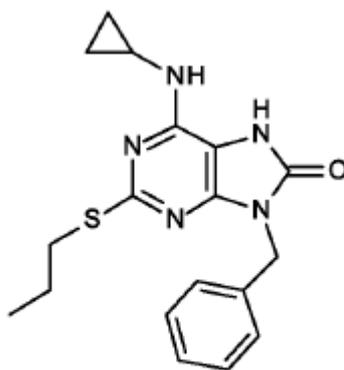
20 **Ejemplo 57**

9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-(propilsulfonimidóil)-7H-purin-8-ona



57

Etapa 1: Preparación de 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona



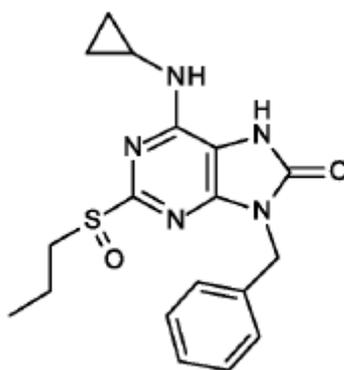
57a

5

Se preparó el compuesto **57a** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 4** usando ciclopropanamina en lugar de EtNH₂·HCl. Se obtuvo 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (1,35 g, compuesto **57a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

10

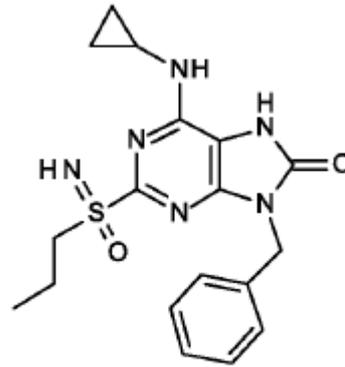
Etapa 2: Preparación de 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona



57b

15 Se preparó compuesto **57b** de forma análoga al **ejemplo 52, etapa 5** usando 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona en lugar de 9-bencil-6-(etilamino)-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (**52d**). Se obtuvo 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (1,35 g, compuesto **57b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372

20 **Etapa 3: Preparación de 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**

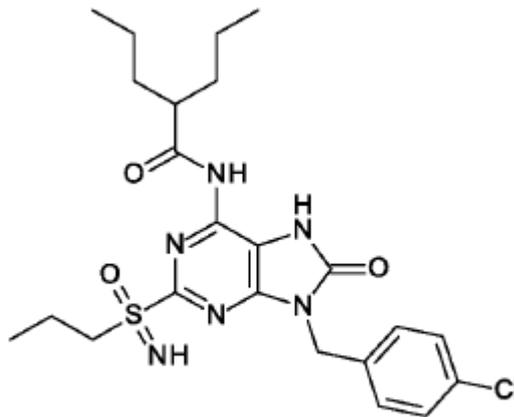
**57**

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **57b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo 9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (30,5 mg, **ejemplo 57**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,40-7,57 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 5H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,38-3,40 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,80-0,81 (m, 2H), 0,52-0,59 (m, 2H). MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 387.

10

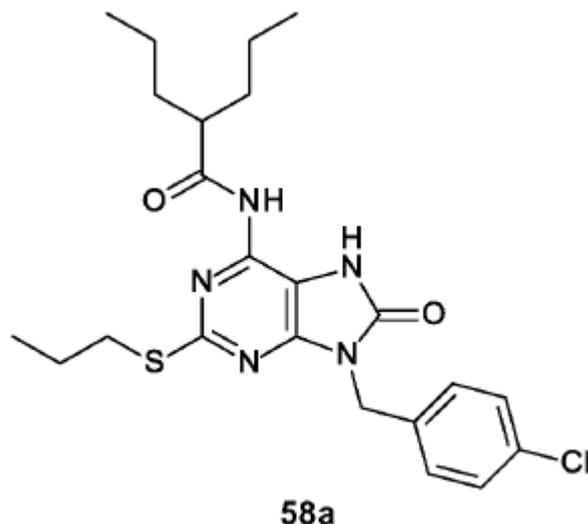
Ejemplo 58

***N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida**

**58**

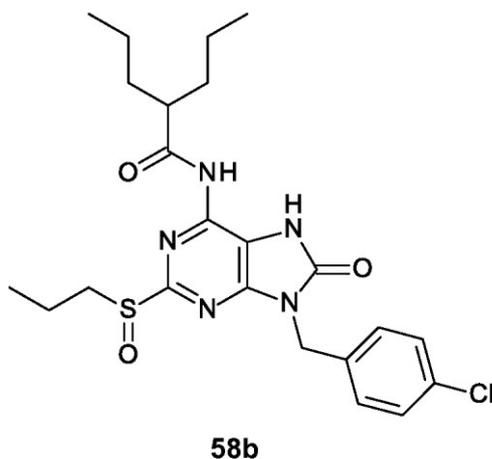
15

Etapa 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida



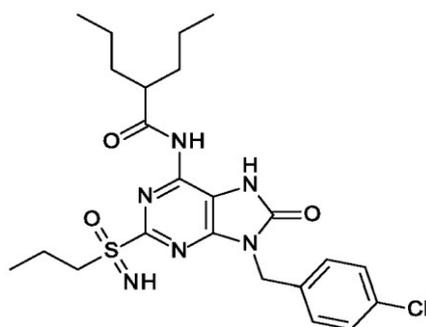
A un vial de microondas de 50 ml se le añadió 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-8-ona (2,2 g, 6,29 mmol, compuesto **9c**), anhídrido 2-propilpentanoico (17 g 62,9 mmol) y ácido sulfúrico (308 mg, 3,14 mmol). Se selló el vial y se calentó en el microondas a 70 °C durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, DCM al 100 %) para dar *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (2,9 g, compuesto **58a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476.

Etapa 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida



Se preparó compuesto **58b** de forma análoga al ejemplo 15, etapa 6 usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (2,9 g, compuesto **58a**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **15e**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (2,8 g, compuesto **58b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 492.

Etapa 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida

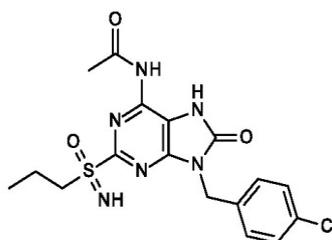


58

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 15, etapa 7** usando *N*-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**) en lugar de 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-propilsulfonil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **15f**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (21 mg, **ejemplo 58**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm. 11,15 (s, 1H), 10,45 (s. a., 1H), 7,39 (s, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,24-1,42 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 8$ Hz, 6H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 507.

10 Ejemplo 59

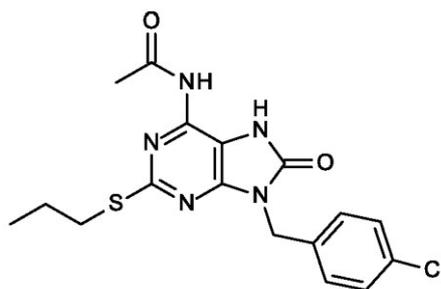
N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-il]acetamida



59

15

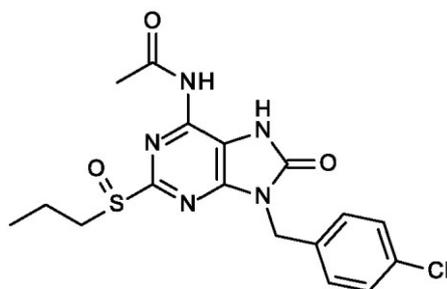
Etapa 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]acetamida



59a

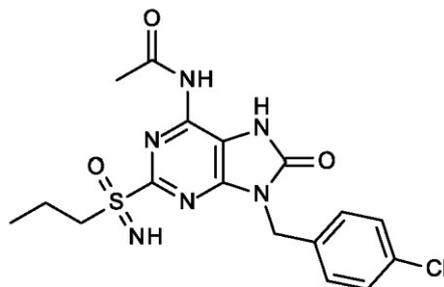
20 Se preparó compuesto **59a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando acetato de acetilo en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico. Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]acetamida (300 mg, compuesto **59 bis**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 392.

25 Etapa 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil]-7*H*-purin-6-il]acetamida

**59b**

Se preparó compuesto **59b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]acetamida (300 mg, 0,76 mmol, compuesto **59a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]acetamida (260 mg, compuesto **59b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 408.

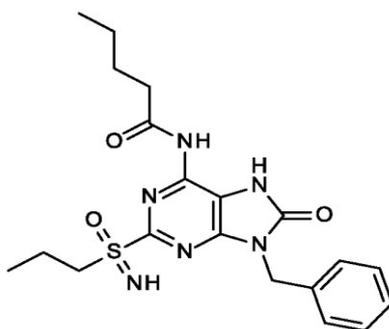
Etapas 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]acetamida

**59**

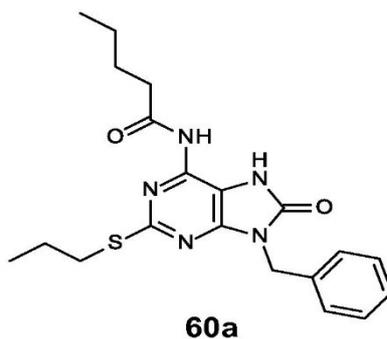
Se preparó compuesto **59** de forma análoga al **ejemplo 50, etapa 3** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]acetamida (250 mg, 0,61 mmol, compuesto **59b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]acetamida (47 mg, **ejemplo 59**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,04 (s. a., 1H), 10,34 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

Ejemplo 60

***N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]pentanamida**

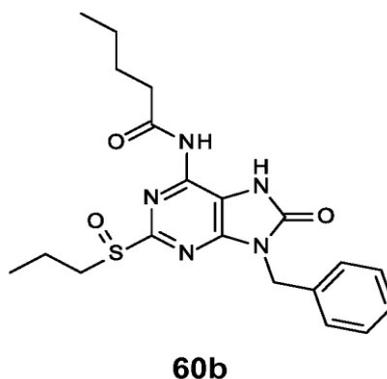
**60**

Etapas 1: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]pentanamida



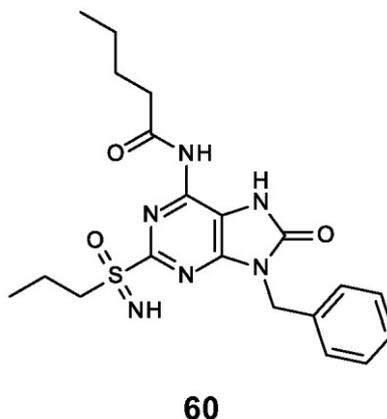
Se preparó compuesto **60a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando pentanoato de pentanoilo (TCI, número de catálogo: V0006-25ML) y 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (**ejemplo 50**) en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico y 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-propilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **9c**). Se obtuvo *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-6-il)pentanamida (320 mg, compuesto **60a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

Etapla 2: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-6-il]pentanamida



Se preparó compuesto **60b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-6-il)pentanamida (310 mg, 0,77 mmol, compuesto **60a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). Se obtuvo *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-6-il)pentanamida (276 mg, compuesto **60b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

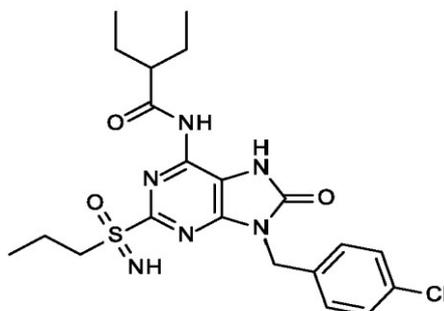
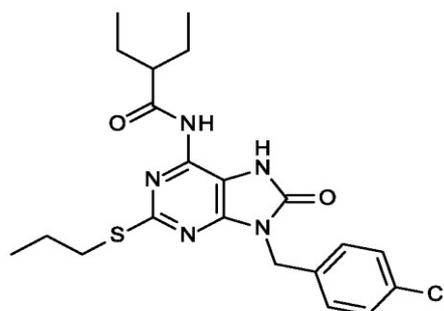
Etapla 3: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]pentanamida



Se preparó compuesto **60** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-6-il)pentanamida (200 mg, 0,48 mmol, compuesto **60b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]pentanamida (28 mg, **ejemplo 60**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,98 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (s. a., 1H), 3,24-3,44 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,58-1,71 (m, 4H), 1,32-1,37 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431.

Ejemplo 61***N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida**

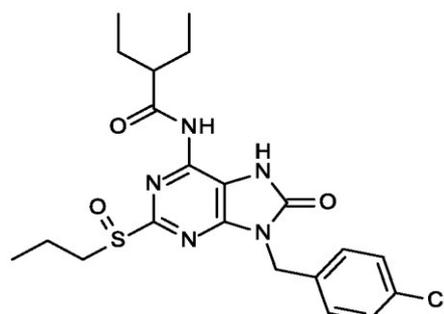
5

**61****Etapa 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida****61a**

10

Se preparó compuesto **61a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando 2-etilbutanoato de 2-etilbutanoilo en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico. Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida (150 mg, compuesto **61a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448.

15

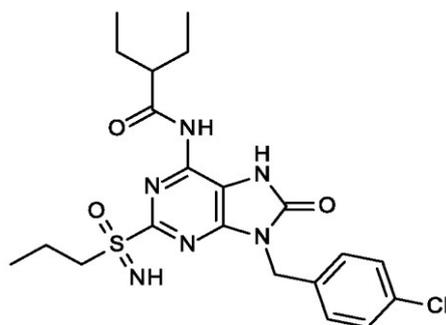
Etapa 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfinil]-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida**61b**

Se preparó compuesto **61b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida (136 mg, 0,30 mmol, compuesto **61a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfinil]-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida (126 mg, compuesto **61b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464.

25

Etapa 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-etil-

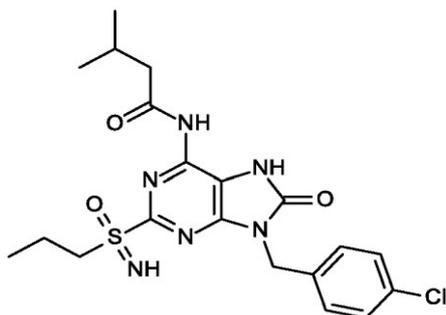
butanamida

**61**

- 5 Se preparó compuesto **61** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida (200 mg, 0,43 mmol, compuesto **61b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-il]-2-etil-butanamida (39 mg, **ejemplo 61**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,15 (s. a., 1H), 10,50 (s. a., 1H), 7,36-7,41 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 1,43-1,69 (m, 4H), 1,15-1,38 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479.

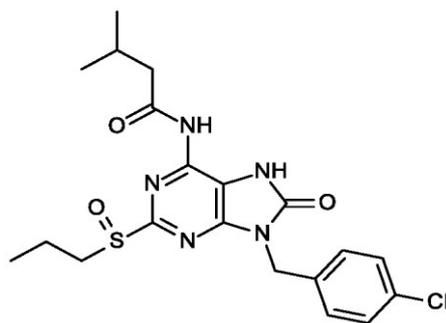
Ejemplo 62

- 15 ***N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-il]-3-metil-butanamida**

**62****Etapas 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-3-metil-butanamida**

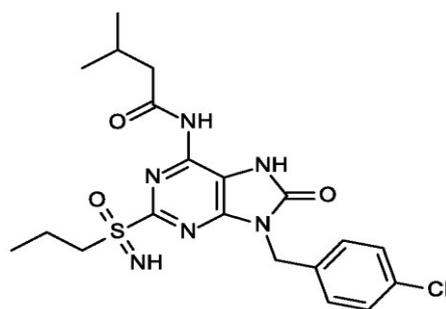
- 20 **Etapas 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-3-metil-butanamida**
-
- 25 Se preparó compuesto **62a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando 2-metilbutanoato de 2-metilbutanoilo (J&K, número de catálogo: j20-038361-25g) en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico. Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-2-metil-butanamida (390 mg, compuesto **62a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 434.

Etapas 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-3-metil-butanamida

**62b**

5 Se preparó compuesto **62b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-metil-butanamida (390 mg, 0,90 mmol, compuesto **62a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-metil-butanamida (390 mg, compuesto **62b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

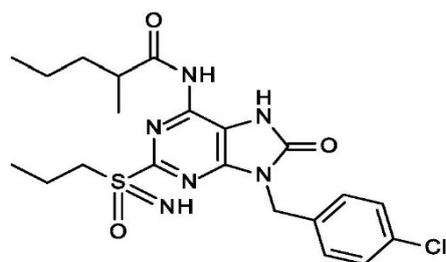
10 **Etapla 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-3-metil-butanamida**

**62**

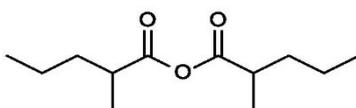
15 Se preparó el ejemplo **62** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-metil-butanamida (390 mg, 0,87 mmol, compuesto **62b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-metil-butanamida (89 mg, **ejemplo 62**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,07 (s. a., 1H), 10,58 (s. a., 1H), 7,36-7,43 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,05-2,19 (m, 1H), 1,63 (sxt, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,89-0,99 (m, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 465.

Ejemplo 63

25 ***N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida**

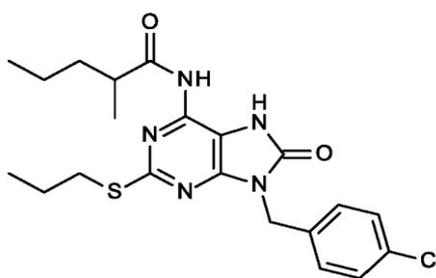
**63**

Etapla 1: Preparación de 2-metilpentanoato de 2-metilpentanoilo

**63a**

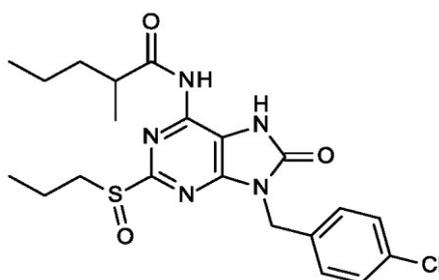
En un matraz de tres bocas de 250 ml, se disolvieron ácido 2-metilpentanoico (116 g, 99,9 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,9 g, 49,9 mmol) y cloruro de magnesio (951 mg, 9,99 mmol) en THF (100 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml) tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 2-metilpentanoil-2-metilpentanoato (19 g, compuesto **63a**) como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida

**63b**

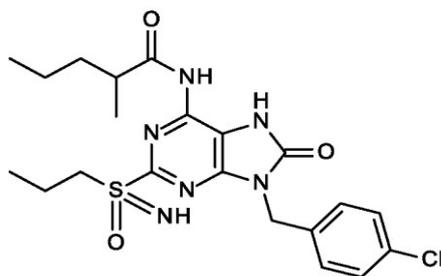
Se preparó el compuesto **63b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando 2-metilpentanoato de 2-metilpentanoilo (compuesto **63b**) en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico. Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida (330 mg, compuesto **63b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448.

Etapa 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil]-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida

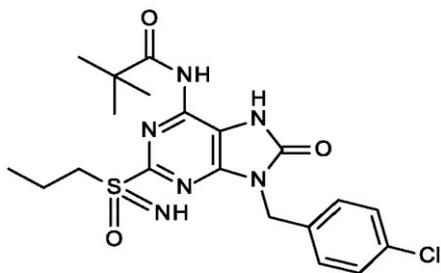
**63c**

Se preparó compuesto **63c** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida (compuesto **63b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonil]-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida (250 mg, compuesto **63c**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464.

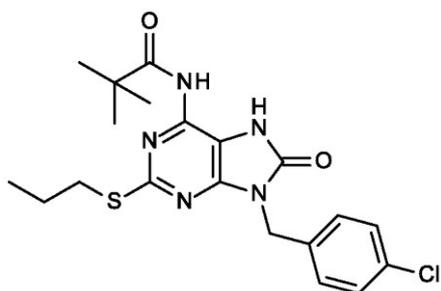
Etapa 4: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida

**63**

Se preparó el ejemplo **63** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfinil-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida (250 mg, 0,87 mmol, compuesto **63c**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfinil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-metil-pentanamida (122 mg, **ejemplo 63**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,1 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 1H), 1,54-1,74 (m, 2H), 1,23-1,43 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(*M*+*H*)⁺]: 479.

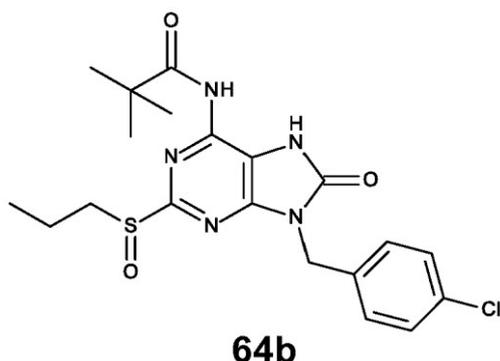
Ejemplo 64***N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida****64**

Etapla 1: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil]-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida

**64a**

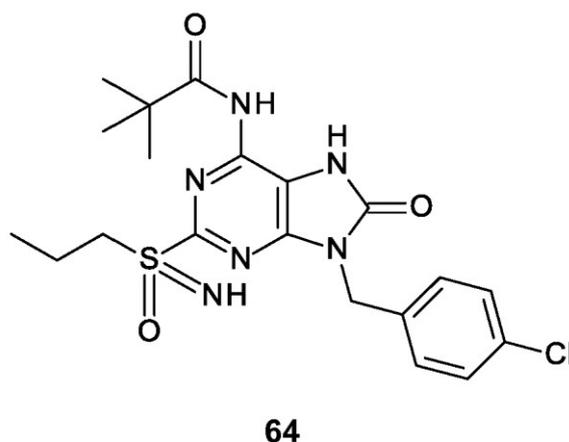
Se preparó el compuesto **64a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando 2,2-dimetilpropanoato de 2,2-dimetilpropanoilo (TCI, número de catálogo: P1414-25ML) en lugar de anhídrido 2-propilpentanoico. Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (400 mg, compuesto **64a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(*M*+*H*)⁺]: 434.

Etapla 2: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfinil]-7*H*-purin-6-il]-2,2-metil-butanamida



Se preparó compuesto **64b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto **64a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58a**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (250 mg, compuesto **64b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

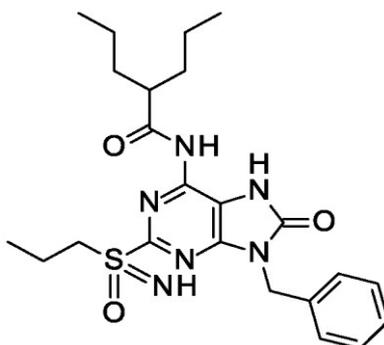
Etapla 3: Preparación de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (64)

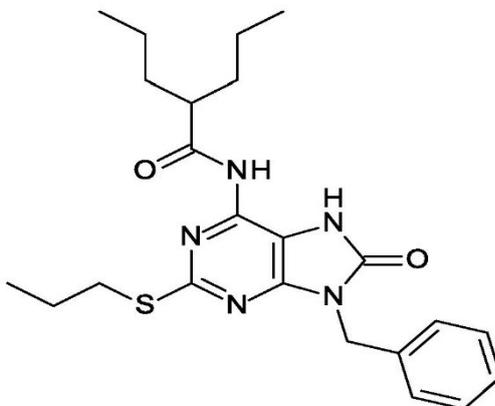


Se preparó el **ejemplo 64** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto **64b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida (33,5 mg, **ejemplo 64**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,96 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,35-3,47 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,26 (m, 9H), 0,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 465.

Ejemplo 65

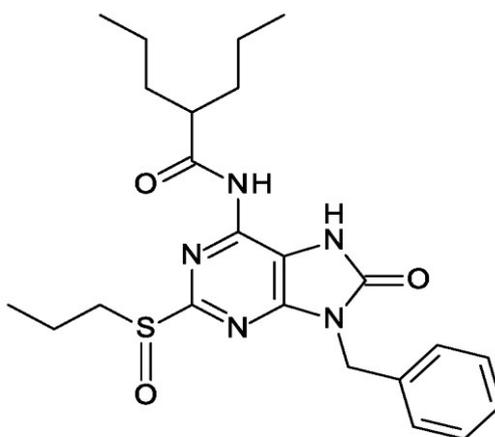
***N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida**



Etapa 1: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (65a)**65a**

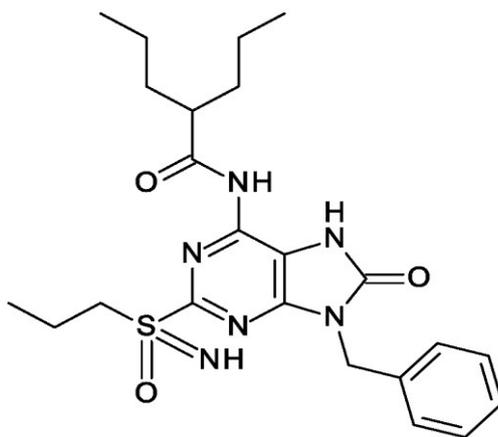
5 Se preparó compuesto **65a** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 1** usando 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **4a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-propilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **9c**). Se obtuvo *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il)-2-propil-pentanamida (500 mg, compuesto **65a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442.

10

Etapa 2: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida**65b**

15 Se preparó compuesto **65b** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 2** usando *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il)-2-propil-pentanamida (compuesto **65a**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfanil-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida (compuesto **50a**). Se obtuvo *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonil-7*H*-purin-6-il)-2-propil-pentanamida (400 mg, compuesto **65b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 458.

20 **Etapa 3: Preparación de *N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-6-il]-2-propil-pentanamida**

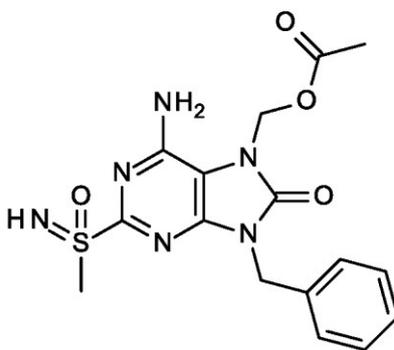


65

Se preparó el **ejemplo 65** de forma análoga al **ejemplo 58, etapa 3** usando *N*-(9-bencil-8-oxo-2-propilsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl-2-propil-pentanamida (compuesto **65b**) en lugar de *N*-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-propilsulfonimidoyl]-7H-purin-6-yl-2-propil-pentanamida (compuesto **58b**). Se obtuvo *N*-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propil-pentanamida (25 mg, **ejemplo 65**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,15 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,31-3,37 (m, 2H), 2,61-2,87 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 6H), 0,81-0,97 (m, 9H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 473.

10 **Ejemplo 66**

Acetato de [6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-il]metilo

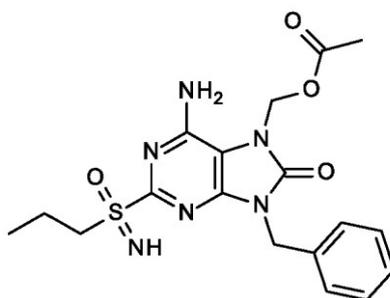


66

A una solución de 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoyl)-7H-purin-8-ona (300 mg, 0,94 mmol, **ejemplo 1**) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (45 mg, 1,13 mmol). Se agitó la reacción durante 10 min, a continuación se le añadió acetato de clorometilo (123 mg, 1,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 0,5 h, a continuación se inactivó con NH_4Cl sat. y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar acetato de [6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-il]metilo (8,3 mg, **ejemplo 66**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,48-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,35-3,33 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 391.

25 **Ejemplo 67**

Acetato de [6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoyl)purin-7-il]metilo

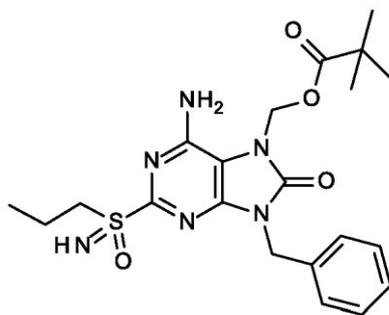


67

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 66** usando 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (**ejemplo 4**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (**ejemplo 1**). Se obtuvo [6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil) purin-8-il]N-etil-N-metil-carbamato (15 mg, **ejemplo 67**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81- 1,74 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 419.

Ejemplo 68

[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metil-2,2-dimetilpropanoato

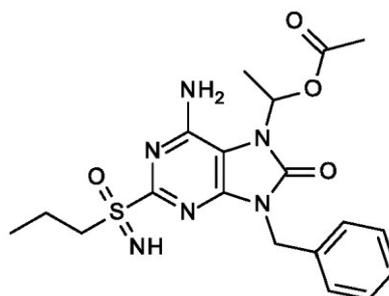


68

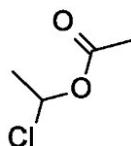
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 66** usando 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (**ejemplo 4**) y 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (**ejemplo 1**) y acetato de clorometilo. Se obtuvo 2,2-dimetilpropanoato de [6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metilo (15,8 mg, **ejemplo 68**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,48-7,50 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 1,85- 1,94 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,07 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]:461.

Ejemplo 69

Acetato de 1-[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo

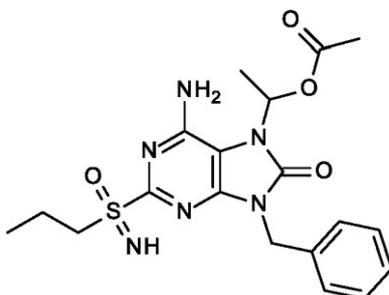


Etapa 1: Preparación de acetato de 1-cloroetilo



5 A un matraz que contiene una cantidad catalítica recién secada de $ZnCl_2$ (680 mg, 5 mmol) bajo nitrógeno se ñe añadió cloruro de acetilo (3,9 g, 50 mmol) y la mezcla se enfrió de $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se le añadió acetaldehído (2,4 g, 55 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a $22\text{-}33\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío para dar acetato de 1-cloroetilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

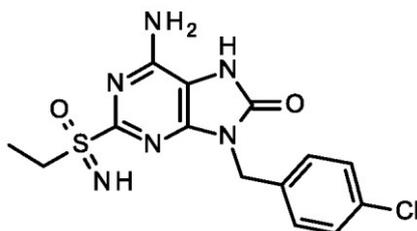
Etapla 2: Preparación de Acetato de 1-[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo



10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 66** usando 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona (**ejemplo 4**) y acetato de 1-cloroetilo en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona (**ejemplo 1**) y acetato de clorometilo. Se obtuvo acetato de 1-[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo (9,3 mg, **ejemplo 69**) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44-7,30 (m, 5H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,33 (s. a., 2H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,04-1,00 (m, 3H). MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 433.

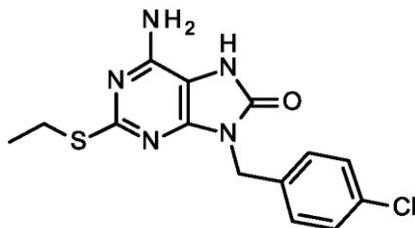
Ejemplo 70

6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7*H*-purin-8-ona



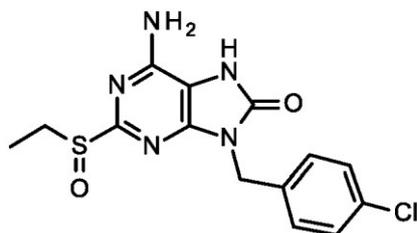
70

25 **Etapla 1: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-7*H*-purin-8-ona**

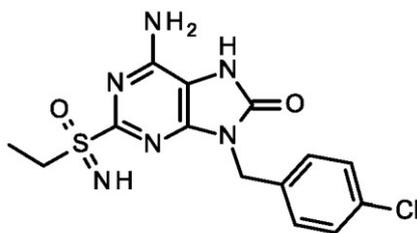


70a

30 Se preparó compuesto **70a** de forma análoga al **ejemplo 1**, **etapa 3** usando yodoetano y 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **9b**) en lugar de yoduro de metilo y 6-amino-9-fenilmetil-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **1b**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (2,5 g, compuesto **70a**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 336.

Etapas 2: Preparación de 6-amino-9-(4-clorobencil)-2-etilsulfinil-7H-purin-8-ona**70b**

5 Se preparó compuesto **70b** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **70a**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-9-(4-clorobencil)-2-etilsulfinil-7H-purin-8-ona (1,94 g, compuesto **70b**) como un sólido blanco. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

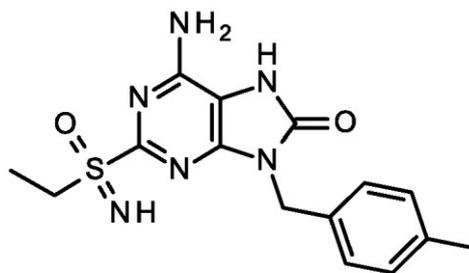
10 Etapas 3: Preparación de 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona**70**

15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-9-(4-clorobencil)-2-etilsulfinil-7H-purin-8-ona (compuesto **70b**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-(2-metilsulfinil)-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona (217 mg, **ejemplo 70**) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,61 (s, 1 H), 7,42-7,35 (m, 4 H), 6,98 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,42-3,37 (m, 2 H), 1,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367.

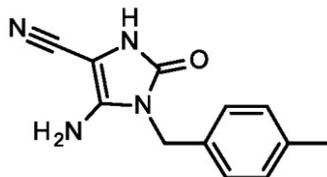
20 La separación del compuesto del **ejemplo 70** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 70-A** (elución más rápida, 31,8 mg) y el **ejemplo 70-B** (elución más lenta, 10 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak IC-3).

25 **Ejemplo 70-A:** RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,76 (s, 1 H), 7,45-7,33 (m, 4 H), 7,01 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,40-3,34 (m, 2 H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367.

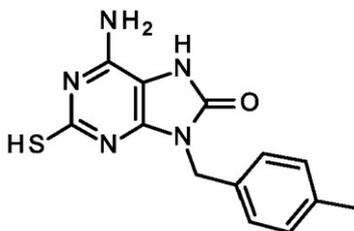
Ejemplo 70-B: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,70 (s, 1 H), 7,46-7,28 (m, 4 H), 7,01 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,44-3,36 (m, 2 H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 367.

30 Ejemplo 71**6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona****71**

35

Etapa 1: Preparación de 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolilmetil)-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo**71a**

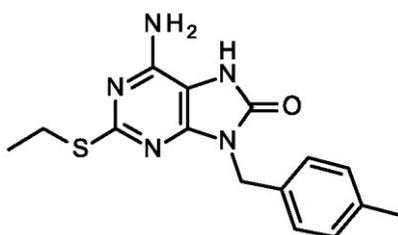
5 Se preparó compuesto **71a** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 1** usando *p*-tolilmetanamina en lugar de 4-clorofenilmetilamina. Se obtuvo 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolilmetil)-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (26,6 g, compuesto **71a**) como un sólido gris y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 229.

Etapa 2: Preparación de 6-amino-9-(*p*-tolilmetil)-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona**71b**

15 Se preparó compuesto **71b** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 2** usando 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolilmetil)-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **71a**) en lugar de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **9a**). Se obtuvo 6-amino-9-(*p*-tolilmetil)-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (20,0 g, compuesto **71b**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288.

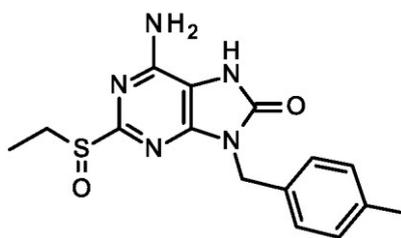
Etapa 3: Preparación de 6-amino-2-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona

20

**71c**

25 Se preparó compuesto **71c** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 6-amino-9-(*p*-tolilmetil)-2-sulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **71b**) y yodoetano en lugar de 6-amino-9-bencil-2-etilsulfanil-7*H*-purin-8-ona (compuesto **2a**) y yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-2-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona (13 g, compuesto **71c**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316.

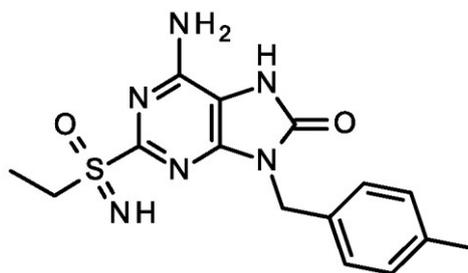
Etapa 4: Preparación de 6-amino-2-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7*H*-purin-8-ona



71d

Se preparó compuesto **71d** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-9-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **71c**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-2-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona (3,5 g, compuesto **71d**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona



71

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-2-etilsulfanil-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona (compuesto **71d**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(*p*-tolilmetil)-7H-purin-8-ona (530 mg, **ejemplo 71**) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (s, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 6,94 (s. a., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,36-3,41 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

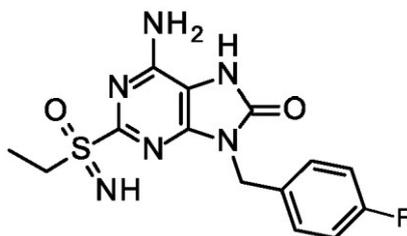
La separación del compuesto del **ejemplo 71** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 71-A** (elución más rápida, 56,8 mg) y el **ejemplo 71-B** (elución más lenta, 56,7 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak AD-3).

Ejemplo 71-A: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,52 (s. a., 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 6,94 (s. a., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,43-3,33 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

Ejemplo 71-B: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,52 (s. a., 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,94 (s. a., 2 H), 4,91 (s, 2 H) 4,02 (s, 1 H), 3,42-3,33 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

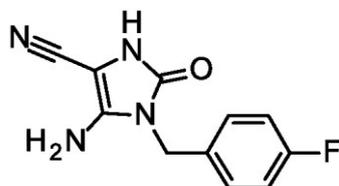
Ejemplo 72

6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona



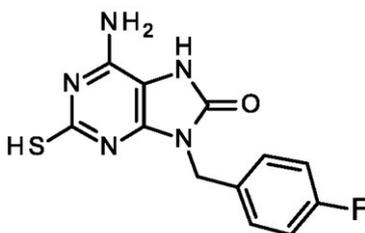
72

35

Etapas 1: Preparación de 4-amino-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo**72a**

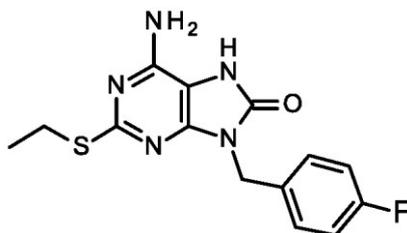
5 Se preparó compuesto **72a** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 1** usando (4-fluorofenil)metilamina en lugar de 4-clorofenilmetilamina. Se obtuvo 4-amino-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (48 g, compuesto **72a**) como un sólido amarillo claro y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233.

10

Etapas 2: Preparación de 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona**72b**

15 Se preparó compuesto **72b** de forma análoga al **ejemplo 9, etapa 2** usando 4-amino-3-[(4-fluorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **72a**) en lugar de 4-amino-3-[(4-clorofenil)metil]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitrilo (compuesto **9a**). Se obtuvo 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (32,0 g, compuesto **72b**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 292.

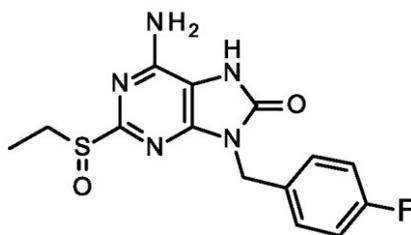
20

Etapas 3: Preparación de 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona**72c**

25 Se preparó compuesto **72c** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 3** usando 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **72b**) y yodoetano en lugar de 6-amino-9-bencil-2-sulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1b**) y yoduro de metilo. Se obtuvo 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (5,6 g, compuesto **72c**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

30

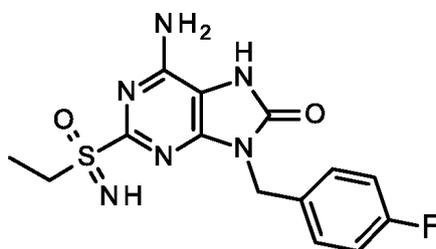
Etapas 4: Preparación de 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona



72d

Se preparó compuesto **72d** de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 4** usando 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (compuesto **72c**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1c**). Se obtuvo 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (4,8 g, compuesto **72d**) como un sólido amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Etapa 5: Preparación de 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona



72

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al **ejemplo 1, etapa 5** usando 6-amino-2-etilsulfanil-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (compuesto **72d**) en lugar de 6-amino-9-bencil-2-metilsulfanil-7H-purin-8-ona (compuesto **1d**). Se obtuvo 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-ona (2,9 g, **ejemplo 72**) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,57 (s. a., 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,97 (s. a., 2H), 4,94 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

La separación del compuesto del **ejemplo 72** por HPLC quiral proporcionó el **ejemplo 72-A** (elución más rápida, 85,4 mg) y el **ejemplo 72-B** (elución más lenta, 36,4 mg) como un sólido blanco. (Condición de separación: metanol 5 % -40 % (DEA al 0,05 %)/CO₂ en columna ChiralPak AD-3).

Ejemplo 72-A: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (s. a., 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (s. a., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H) 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

Ejemplo 72-B: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (s. a., 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (s. a., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H) 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

30 **Ejemplo 73: Ensayo de células HEK-Blue-hTLR 7:**

Se adquirió una línea celular estable HEK-Blue-hTLR7 de InvivoGen (n.º de cat. Hkb-hltr7, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron para estudiar la estimulación de TLR7 humano realizando un seguimiento de la activación de NF-κB. Se dispuso un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a AP-1 y NF-κB. El SEAP se indujo activando NF-κB y AP-1 por medio de la estimulación de células HEK-Blue-hTLR7 con ligandos de TLR7. Por lo tanto, la expresión del indicador se reguló por el promotor de NF-κB tras la estimulación de TLR7 humano durante 20 h. La actividad del indicador de SEAP del sobrenadante de cultivo celular se determinó usando el kit QUANTI-Blue™ (n.º de cat.: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se vuelve púrpura o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Las células HEK-Blue-hTLR7 se incubaron a una densidad de 250 000~450 000 células/ml en un volumen de 180 µL en una placa de 96 pocillos en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomocina, 100 mg/ml de normocina, L-glutamina 2 mM, suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % (v/v) durante 24 h. A continuación, las células HEK-Blue-hTLR-7 se incubaron con adición de 20 µl de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final al 1 % y se realiza la

incubación a 37 °C en una incubadora con CO₂ durante 20 h. A continuación, se incubaron 20 µl del sobrenadante de cada pocillo con 180 µl de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 h y se leyó la absorbancia a 620~655 nm usando un espectrofotómetro. La vía de señalización por la que la activación de TLR7 da lugar a la activación posterior de NF-κB se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, también se usó un ensayo de indicador similar para evaluar el agonista de TLR7 (Tsuneyasu Kaisho y Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volumen 29, Número 7, julio de 2008, páginas 329,sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba en el ensayo de HEK-Blue-hTLR7 para determinar su actividad de agonismo de TLR7 como se describe en el presente documento y los resultados se enumeran en la tabla 1. Se descubrió que los ejemplos tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,01 µM hasta aproximadamente 0,7 µM. Se descubrió que compuestos particulares de la presente invención tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,01 µM hasta aproximadamente 0,1 µM.

Tabla 1: Actividad de los compuestos en el ensayo de HEK-Blue-hTLR7 in vitro

N.º de ejemplo	HEK-Blue-hTLR7 (CE ₅₀ (µM))	N.º de ejemplo	HEK-Blue-hTLR7 (CE ₅₀ (µM))
GS-9620	0,80	22	0,042
S-1	0,37	23	0,016
P-2	0,27	24	0,037
P-5	3,14	25	0,0096
1	0,30	26	0,021
1-B	0,18	27	0,036
2	0,20	28	0,021
3	0,33	29	0,027
3-A	0,27	29-A	0,019
3-B	0,55	29-B	0,022
4	0,065	30	0,018
4-A	0,067	31	0,040
4-B	0,086	32	0,054
5	0,32	33	0,066
6	0,43	34	0,030
7	0,18	35	0,12
9	0,012	36	0,022
9-A	0,014	37	0,023
9-B	0,011	38	0,075
10	0,074	39	0,17
11	0,066	40	0,15
13	0,043	41	0,084
14	0,017	42	0,09
15	0,19	43	0,24
16	0,22	44	0,136
16-A	0,76	70	0,057
16-B	0,15	70-A	0,054
17	0,068	70-B	0,077
18	0,047	71	0,098
19	0,67	71-A	0,134
20	0,26	71-B	0,087

Ejemplo 74: Ensayo de células HEK-Blue-hTLR8 e índice de selectividad (CE₅₀(TLR8)/CE₅₀(TLR7)):

Se adquirió una línea celular estable HEK-Blue-hTLR8 de InvivoGen (n.º de cat.: HEK-Blue-hTLR8, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron para estudiar la estimulación de TLR8 humano realizando un seguimiento de la activación de NF-κB. Se dispuso un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a AP-1 y NF-κB. El SEAP se indujo activando NF-κB y AP-1 por medio de la estimulación de células HEK-Blue-hTLR8 con ligandos de TLR8. Por lo tanto, la expresión del indicador se reguló por el promotor de NF-κB tras la estimulación de TLR8 humano durante 20 h. La actividad del indicador de SEAP del sobrenadante de cultivo celular se determinó usando el kit QUANTI-Blue™ (n.º de cat.: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se vuelve púrpura o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Las células HEK-Blue-hTLR8 se incubaron a una densidad de 250 000~450 000 células/ml en un volumen de 180 µl en una placa de 96 pocillos en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomycin, 100 mg/ml de normocina, L-glutamina 2 mM, suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % (v/v) durante 24 h. A continuación, las células HEK-Blue-hTLR8 se incubaron con

adición de 20 µl de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final al 1 % y se realiza la incubación a 37 °C en una incubadora con CO₂ durante 20 h. A continuación, se incubaron 20 µl del sobrenadante de cada pocillo con 180 µl de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 horas y se leyó la absorbancia a 620-655 nm usando un espectrofotómetro. La vía de señalización por la que la activación de TLR8 da lugar a la activación posterior de NF-κB se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, también se usó un ensayo de indicador similar para evaluar el agonista de TLR8 (Tsuneyasu Kaisho y Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volumen 29, Número 7, julio de 2008, páginas 329,sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba en el ensayo de HEK-Blue-hTLR8 para determinar su actividad de agonismo de TLR8 como se describe en el presente documento y los resultados se enumeran en la tabla 2. La proporción de actividad de agonismo de TLR8 en comparación con la actividad de agonismo de TLR7 se definió como el índice de selectividad (valor de CE_{50(TLR8)}/valor de CE_{50(TLR7)}) y se calculó en consecuencia. Dado que los agonistas de TLR7 y TLR8 difieren en su selectividad por las células diana y perfil de inducción de citocinas, y los agonistas específicos de TLR7 activan las CD plasmocitoides y los linfocitos B e inducen principalmente citocinas reguladas por IFN-α e IFN, que pueden ser potencialmente beneficiosas como tratamiento de la infección por el VHB. Cuanto mayor índice de selectividad muestra el compuesto, más específico de TLR7 es el compuesto. Los compuestos de la presente invención mostraron un índice de selectividad comparable o mejor con respecto a los compuestos de referencia.

Tabla 2: Actividad de los compuestos en el ensayo de HEK Blue-hTLR-8 in vitro e índice selectivo

N.º de ejemplo	HEK Blue hTLR-8 CE50 (µM)	Índice selectivo
GS-9620	11,6	14
S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	>318
1	652,4	2175
1-B	535,7	2976
13	300	6977
16	>1000	>4546
20	>1000	>3846
70	90,0	1579
70-A	>1000	>18518

Ejemplo 75: Solubilidad por Lysa

El ensayo de solubilidad LYSA se usa para determinar la solubilidad acuosa de un compuesto.

Se prepararon muestras por duplicado a partir de una solución madre de DMSO 10 mM. Después de la evaporación de DMSO con un evaporador de vacío centrífugo, se disolvieron los compuestos en tampón de fosfato 0,05 M (pH 6,5), se agitó durante una hora y se sacudió durante dos horas. Después de una noche, se filtraron las soluciones usando una placa de filtro de microvaloración. A continuación, se analizaron el filtrado y su dilución 1/10 por HPLC-UV. Además, se preparó una curva de calibración de cuatro puntos a partir de soluciones madre 10 mM y se usó para la determinación de la solubilidad de los compuestos. Los resultados se expresan en µg/ml y se resumen en la tabla 3. Los compuestos con mayor solubilidad podrían ampliar su idoneidad para diferentes formas farmacéuticas e incrementar la probabilidad de lograr la concentración deseada en la circulación sistémica, que a su vez puede reducir potencialmente la dosis requerida. Los compuestos ejemplificados de la presente invención mostraron una solubilidad mucho mejor en comparación con S-1, P-2 y P-5.

Tabla 3: Datos de solubilidad de los compuestos de la presente invención.

N.º de ejemplo	LYSA (µg/ml)	N.º de ejemplo	LISA (µg/ml)
S-1	0,5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18
2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357
5	40	70	7
6	89	70-B	5

7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

Ejemplo 76: Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos

5 El ensayo de estabilidad en microsomas humanos se usa para la evaluación temprana de la estabilidad metabólica de un compuesto de prueba en microsomas hepáticos humanos.

10 Se preincubaron microsomas hepáticos humanos (n.º de cat.: 452117, Corning, EE. UU.; n.º de cat.: H2610, Xenotech, EE. UU.) con el compuesto de prueba durante 10 minutos a 37 °C en tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4. Se iniciaron las reacciones añadiendo el sistema de regeneración NADPH. Las mezclas de incubación finales contenían compuesto de prueba 1 µM, 0,5 mg/ml de proteína microsomal de hígado, MgCl₂ 1 mM, NADP 1 mM, 1 unidad/ml de deshidrogenasa isocítrica y ácido isocítrico 6 mM en tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4. Después de tiempos de incubación de 0, 3, 6, 9, 15 y 30 minutos a 37 °C, se le añadió 300 µl de ACN frío (incluyendo el patrón interno) a 100 µl de la mezcla de incubación para terminar la reacción. Tras la precipitación y centrifugación, se determinó la cantidad de compuesto restante en las muestras por CL-EM/EM.

15 También se prepararon y analizaron controles sin sistema de regeneración NADPH a cero y 30 minutos. Los resultados se clasificaron en: bajo (<7,0 ml/min/kg), medio (7,0-16,2 ml/min/kg) y alto (16,2-23,2 ml/min/kg). Los resultados del estudio de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos se dan en la tabla 4. Los compuestos ejemplificados de la presente invención mostraron un bajo aclaramiento en los microsomas hepáticos humanos, mientras que los compuestos de referencia GS-9620 y P-2 se clasificaron como altos y medios, respectivamente.

20

Tabla 4. Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos de los compuestos de la presente invención.

N.º de ejemplo	Aclaramiento en microsomas hepáticos humanos (ml/min/kg)
GS-9620	17,8
P-2	7,3
1	<6,15*
1-A	<6,15
1-B	<6,15
2	<6,15
3	<6,15
3-A	<6,15
4	<6,15
5	<6,15
29-A	<6,15
31	<6,15
32	<6,15
33	<6,15
34	<6,15
35	<6,15
37	<6,15
39	<6,15
40	<6,15
43	<6,15
44	<6,15
70-A	<6,15
70-B	<6,15
71-A	<6,15
71-B	<6,15
72	<6,15
72-A	<6,15
72-B	<6,15

25 * 6,15 ml/min/kg es la limitación de la sensibilidad del ensayo.

Ejemplo 77: Ensayo de cribado de inducción del citocromo P450 (Cyp450) - inducción de ARNm

La inducción de enzimas del citocromo P450 se asocia con una mayor prevalencia de interacciones farmacológicas clínicas. Las consecuencias clínicas de la inducción pueden ser un fracaso terapéutico causado por una disminución de la exposición sistémica del propio fármaco o un tratamiento administrado conjuntamente, o toxicidad como resultado de una mayor bioactivación. El ensayo de inducción del citocromo P450 (CYP450) se ha utilizado para comprender las posibles responsabilidades de la interacción farmacológica en la fase de descubrimiento de fármacos.

Cultivo celular

Se descongelaron y cultivaron hepatocitos crioconservados humanos (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I con una densidad de 52 000 células/pocillo. Después de la unión, se cambió el medio de mantenimiento de hepatocitos (HMM; Lonza, Suiza) después de que las células se cultivaran previamente durante la noche.

Se administraron los compuestos de prueba a las células a la mañana siguiente a una concentración indicada (de hasta 10 μM) en medio de cultivo HMM que contenían gentamicina y un DMSO al 0,1 % constante. De forma similar, se prepararon diluciones de los compuestos inductores positivos omeprazol (inductor prototípico de CYP1A2 humana; concentraciones finales: 1 y 10 μM), fenobarbital (inductor prototípico de CYP2B6 humana; concentraciones finales: 100 y 1000 μM) y rifampicina (inductor prototípico de CYP3A4 humana; concentraciones finales: 1 y 10 μM) a partir de soluciones madre de 1000 veces de DMSO en HMM que contenía gentamicina. A continuación, se realizó un cambio de medio y las células se expusieron durante 24 horas a los compuestos de prueba, compuestos inductores positivos o vehículo (DMSO al 0,1 %), respectivamente.

Al final del período de exposición del compuesto, se retiró el medio y se lisaron las células usando 100 μl /pocillo de tampón de lisis de tejido de aislamiento MagNA Pure LC RNA (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza). A continuación, se sellaron las placas y se congelaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis posterior.

Aislamiento, procesamiento y qRT-PCR de ARNm

El aislamiento del ARNm se realizó usando el sistema MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza) y el kit de gran volumen de ARN celular respectivo (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza) de muestras descongeladas diluidas 1:1 con PBS. Se usaron el volumen de la lisis celular y un volumen de elución de 100 μl . A continuación, se usaron 20 μl de la suspensión de ARNm resultante para la transcripción inversa usando 20 μl del transcrito o kit de síntesis de ADNc de primera hebra (Roche prime Supply, Mannheim, Alemania). El ADNc resultante se diluyó con 40 μl de H_2O antes de que se usara para qRT-PCR. Se realizó qRT-PCR usando el cebador directo e inverso, el banco de sondas universales correspondiente (todos de Microsynth, Balgach, Suiza) y la mezcla maestra avanzada rápida Taqman (Applied Biosystems), en una máquina ABI 7900 (Applied Biosystems).

Cálculos

Los valores Ct de qRT-PCR para los P450 respectivos se pusieron en relación con el valor Ct de RN18S1 (microsynth, Balgach, Suiza) de la misma muestra. Al hacerlo, se calculó un valor de Δct respectivo. Usando el promedio de todos los valores de Δct para las muestras de control de vehículo, se calculó un valor de $\Delta\Delta\text{ct}$ para cada muestra (valor de $\Delta\Delta\text{ct}(\text{muestra}) = \text{valor de } \Delta\text{ct}(\text{muestra}) - \text{promedio del valor de } \Delta\text{ct}$ de todos los controles de vehículo). El factor de multiplicación de la inducción de la muestra respectiva se calculó como $2^{-(\Delta\Delta\text{ct})}$. A continuación, se promediaron los valores del factor de multiplicación de la inducción individuales por condición de tratamiento (normalmente $n = 3$ repeticiones biológicas).

A continuación, se calcularon los valores de inducción relativa con respecto a la condición del compuesto inductor positivo respectivo (omeprazol 10 μM para CYP1A2; fenobarbital 1000 μM para CYP2B6; rifampicina 10 μM para CYP3A4) a partir de los valores de inducción múltiple como sigue:

$$\text{Inducción relativa (\%)} = 100 \times (T-V)/(P-V)$$

T: factor de multiplicación de la inducción de la condición del compuesto de prueba

P: factor de multiplicación de la inducción del compuesto inductor positivo

V: factor de multiplicación de la inducción de controles de vehículo

Los resultados de la inducción de CYP3A4 se dan en la tabla 5. Los compuestos ejemplificados de la presente invención no causaron un cambio significativo en el ARNm de CYP 3A4 a ninguna concentración. Los resultados indicaron que los compuestos ejemplificados no tenían responsabilidad en la inducción de CYP, lo que puede evitar la posible interacción farmacológica en la aplicación clínica.

65

Tabla 5. Valores de inducción relativos de los compuestos de la presente invención para rifampicina 10 µM

N.º de ejemplo	Inducción relativa de control positivo (rifampicina 10 µM) (%)
4-A	-0,63
4-B	-0,90
24	-0,72
70-A	0,42
70-B	-0,42
71-A	-0,10

Ejemplo 78: Ensayo de microsuspensión de Ames

5 El ensayo de microsuspensión de Ames examina si un compuesto causa mutaciones de ADN. El procedimiento se basó en una versión modificada previa a la incubación descrita por Kado et al (véanse referencias: B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, Mutation Res. 1975, 31, 347-364 N.Y. Kado, D. Langley, and E. Eisenstadt, Mutation Res. 1983, 121, 25-32). Cinco cepas de prueba de *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97, TA98, TA100 y TA102) se trataron con el compuesto de prueba en ausencia y en presencia de un sistema de activación metabólica exógeno (S9). Las bacterias se incubaron previamente durante 1 h, el volumen de incubación previa es de 210 µl (100 µl de cultivo durante la noche, 100 µl de mezcla S9 (S9 al 10 %) o 100 µl de tampón de fosfato y 10 µl de solución de compuesto de prueba). Los cultivos durante la noche se resuspendieron para la prueba en tampón de fosfato frío. La mezcla S9 contiene cloruro de potasio, cloruro de magnesio, solución salina tamponada con fosfato de sodio, NADP⁺ y glucosa-6-fosfato. Los tubos de ensayo se incuban y se agitan durante 60 minutos a 37 °C. Posteriormente se añadió 2,2 ml de agar blando complementado con L-histidina y biotina y el contenido de los tubos se mezcló y se vertió en placas de agar mínimo Vogel-Bonner.

20 Se incubaron tres placas replicadas para el compuesto de prueba y el control negativo o dos placas replicadas para los controles positivos a 37 °C, boca abajo, durante 2 días. Las colonias se contaron electrónicamente usando un sistema de análisis de imagen automático después de haber inspeccionado el césped bacteriano en busca de signos de toxicidad. Las placas que presentan precipitado o contaminación se contaron manualmente.

25 S9 es un sistema metabólico in vitro que se obtiene de los homogeneizados de hígado mediante centrifugación a 9000 g durante 20 minutos. Contiene isoformas de CYP450, enzimas metabólicas de fase II, etc. En la prueba de ensayo de microsuspensión de Ames, se usa S9 para evaluar la mutagenicidad de los compuestos, algunos de los cuales requieren activación metabólica para convertirse en mutagénicos.

30 Criterios del ensayo de microsuspensión de Ames: un resultado positivo se define como un incremento reproducible, relacionado con la dosis, del número de colonias retromutadas en al menos una de las cepas. Para TA1535 y TA98, el umbral positivo es un incremento de 2 veces respecto al control. Para TA97, TA100 y TA102, el umbral es un incremento de 1,5 veces.

35 Los resultados del ensayo de microsuspensión de Ames se dan en la tabla 6. Los compuestos ejemplificados de la presente invención mostraron resultados negativos que sugieren que no había indicación de mutagenicidad de los compuestos sometidos a prueba en el ensayo de microsuspensión de Ames.

Tabla 6: Resultados del ensayo de microsuspensión de Ames

N.º de compuesto	Resultado de Ames
1-B	negativo
4	negativo
4-A	negativo
4-B	negativo
9	negativo
27	negativo
29-A	negativo
29-B	negativo
34	negativo
39	negativo
70-A	negativo
70-B	negativo
71-A	negativo

Ejemplo 79: ensayo de inhibición del canal hERG

40 El ensayo de inhibición del canal hERG es una medición altamente sensible que identifica compuestos que presentan inhibición de hERG relacionada con cardiotoxicidad in vivo. Los canales de K⁺ hERG se clonaron en

humanos y se expresaron de forma estable en una línea celular CHO (ovario de hámster chino). Se usaron células CHO_{hERG} para experimentos de pinzamiento zonal (pinza de voltaje, célula completa). Se estimularon las células por un patrón de voltaje para activar los canales hERG y conducir las corrientes I_{KhERG} (corriente rectificadora de salida de potasio retardada rápida del canal hERG). Después de que las células se estabilizaron durante unos minutos, se registraron la amplitud y la cinética de I_{KhERG} a una frecuencia de estimulación de 0,1 Hz (6 lpm). Después de esto, se le añadió el compuesto de prueba a la preparación a concentraciones crecientes. Para cada concentración, se hizo un intento de alcanzar un efecto de estado de equilibrio; normalmente, esto se logró en 3-10 minutos, momento en el cual se aplicó la siguiente concentración más alta. La amplitud y la cinética de I_{KhERG} se registran en cada concentración del fármaco que se compararon con los valores de control (tomados como 100 %). (referencias: Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc. Res. 58:32-45, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 5:116-26).

Los resultados de Lysa se dan en la tabla 7. Una proporción de seguridad (CI₂₀/CE₅₀ de hERG) >30 sugiere un bajo potencial de cardiotoxicidad relacionada con hERG.

Tabla 7: Resultados de hERG y proporción de seguridad.

N.º de compuesto	CI ₂₀ de hERG (µM)	CI ₅₀ de hERG (µM)	Proporción de seguridad (CI ₂₀ /CE ₅₀ de hERG)
1-B	>10	>20	>56
4	>10	>20	>154
4-A	>10	>20	>149
4-B	>10	>20	>116
9	>10	>20	>833
27	>10	>20	>278
29-A	>10	>20	>526
29-B	>10	>20	>546
34	>10	>20	>333
39	>10	>20	>59
71-A	>10	>20	>75

Ejemplo 80: Ensayo de cribado de aductos GSH

La formación de metabolitos reactivos es una propiedad farmacológica no deseada debido al efecto adverso clínico idiosincrásico. La formación de aductos de GSH se usa para evaluar la formación de metabolitos reactivos in vitro. Los controles positivos fueron diclofenaco, troglitazona, nefazodona y mGluR5. El control de disolvente fue DMSO.

Incubación

Todos los compuestos, incluyendo el control positivo y el disolvente, se incubaron usando una placa de 96 pocillos (Eppendorf) a 20 µM (adición de 1 µl de solución madre de DMSO 10 mM) en 450 µl de tampón de fosfato de sodio 0,1 M a pH 7,4 que contiene microsomas de hígado de rata (RLM) y microsomas hepáticos humanos (HLM). La concentración de proteína microsomal es de 1 mg/ml. Se realizó el pipeteo usando un robot de pipeteo TECAN. El tampón se preparó a temperatura ambiente mediante la combinación de 2,62 g de NaH₂PO₄ 1H₂O y 14,43 g de Na₂HPO₄ 2H₂O disueltos en H₂O (Millipore, >18 MΩ) a un peso de 1000 g (pH 7,4) Después de 5 minutos de incubación previa a 37 °C, se inició la reacción mediante la adición de 50 µl de tampón que contenía GSH (100 mM) y NADPH (20 mM). Se prepararon soluciones madre frescas de GSH y NADPH directamente antes de cada experimento. Las concentraciones finales fueron 5 mM para GSH y 1 mM para NADPH. Después de 60 minutos de incubación a 37 °C (agitación a 800 rpm), la reacción se inactiva con 500 µl de acetonitrilo frío y se centrifuga a 5000 × g a 25 °C durante 11 minutos. Antes del análisis por LC-MS/MS, se dividió el sobrenadante en dos fracciones, 450 µl y 400 µl cada una seguido de evaporación usando una corriente de N₂ a 35 °C hasta un volumen de aproximadamente 150 µl.

Cromatografía de líquidos

La limpieza de la muestra y la cromatografía de analitos se realizaron en línea mediante una configuración de cambio de columna de dos columnas de HPLC. De cada muestra se inyectaron 50 µl (Shimadzu SILHTC) y se cargaron con agua que contenía ácido fórmico al 0,1% en una columna de captura (Waters Oasis HLB 2,1 × 10 mm, 25 µm) con un caudal de 0,3 ml/min. Después de 1,5 min, los analitos atrapados se enjuagaron a continuación (incluido un cambio en la dirección del flujo en la columna de captura) en una columna analítica (Waters Atlantis T3 2,1 × 100 mm, 3 µm) con un flujo total de 0,2 ml/min a partir de 95/5 % de agua que contiene ácido fórmico al

0,1%/acetonitrilo. La fracción de acetonitrilo se incrementó a acetonitrilo al 20 % entre 2 y 2,5 minutos, al 70 % a los 10 minutos y al 98 % a los 11 minutos. Después de 12 minutos, la columna analítica se equilibró para comenzar las condiciones (acetonitrilo al 5 %). La columna de captura se lavó con acetonitrilo durante 1 minuto a un caudal de 1,5 ml/min y se equilibró durante 1,25 minutos con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % a un caudal de 1,5 ml/min. El tiempo total de ejecución fue de 14 min por muestra.

Espectrometría de masas

Se usó un espectrómetro de masas de trampa de iones de triple cuadrupolo lineal 4000 Qtrap equipado con una fuente de ionización por electropulverización (Turbo V), ambos de Applied Biosystems/MDS Sciex. Basado en un procedimiento publicado de Dieckhaus et al. (2005) se usó un procedimiento de escaneo de exploración de iones precursores (PreIS) para detectar conjugados GSH en modo de iones negativos. En resumen, a medida que se escanean los iones de exploración (400 a 900 amu en 2 segundos) en busca de precursores de m/z 272 amu, el voltaje de pulverización iónica fue -4200 V, la temperatura de la fuente 500 °C, se usó nitrógeno como gas de cortina y colisión. Si la molécula original excede de una masa molecular de 500, el intervalo de exploración se cambió de 500 a 1000 amu en 2 segundos. Para las señales en el escaneo de exploración que excedieron los 7500 cts (que era aproximadamente 5 veces la señal de fondo), se activaron el escaneo de resolución potenciado y el escaneo de iones de producto potenciado que permitía la determinación de isótopos y la confirmación de un aducto de GSH positivo por la presencia de iones de fragmentos de diagnóstico. Otros ajustes del instrumento fueron los siguientes: Gas de cortina: 30 psi, gas CAD: 10 psi Gas 1: 30 psi, Gas 2: 50 psi, potencial de reducción: -70 V, potencial de entrada: -10 V, energía de colisión: -24 V, y potencial de salida de células -15 V. La adquisición de datos se realizó usando Analyst 1.4.2, el análisis de datos, es decir, las comparaciones con el control de la muestra (disolvente) se realizaron con Metabolite ID 1,3 (Applied Biosystems/MDS Sciex) (referencia: Dieckhaus, C.M., Fernandez-Metzler, C.L., King, R., Krolikowski, P.H., and Baillie, T.A. (2005). Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates. *Chem Res Toxicol* 18, 630-638).

Los resultados de GSH se dan en la tabla 8. Los compuestos ejemplificados de la presente invención no mostraron señal en el ensayo de GSH, lo que indica que no existe formación potencial de metabolitos reactivos que pudiera dar lugar a una hepatotoxicidad idiosincrásica.

Tabla 8: Resultados de GSJ

N.º de compuesto	Resultados de GSH*
4	Sin señal
4-A	Sin señal
4-B	Sin señal
9	Sin señal
27	Sin señal
29-A	Sin señal
34	Sin señal
39	Sin señal
70-A	Sin señal
70-B	Sin señal
71-A	Sin señal

* Sin señal: no se observa formación de aductos de GSH en comparación con el control (DMSO).

Ejemplo 81: Comparación de la concentración plasmática media y los parámetros FC después de la administración intravenosa de 1 mg/kg a rata

La FC de dosis única en ratas Wister-Han macho se realizó para evaluar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos sometidos a prueba. Se dosificaron dos grupos de animales por medio de un bolo intravenoso (IV) del compuesto respectivo. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 20 µl) a través de la vena yugular o un sitio alternativo a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h después de la dosis para el grupo IV. Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían anticoagulante EDTA-K2 y se centrifugaron a 5000 rpm durante 6 min a 4 °C para separar el plasma de las muestras. Después de la centrifugación, el plasma resultante se transfirió a tubos limpios para bioanálisis en LC/MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el módulo no compartimental de WinNonlin® Professional 6.2.

Los resultados de los parámetros FC se dan en la tabla 9. Los compuestos ejemplificados de la presente invención mostraron claramente un perfil de FC superior inesperado en C0, CL y AUC en comparación con GS-9620 y S-1 en un estudio de FC en ratas con una C0 5-10 veces mayor, un aclaramiento sistémico (CL) 3-5 veces menor y una exposición (AUC) 5-10 veces mayor. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención podrían dar lugar potencialmente a una frecuencia de dosis menor y a una dosis menor en la aplicación clínica.

Tabla 9: la concentración plasmática media y los parámetros FC

Compuesto de dosis	Concentración plasmática media (nM)				
	GS-9620*	S-1	Ejemplo 70-A	Ejemplo 70-B	Ejemplo 71-A
Compuesto de prueba	GS-9620	S-1	Ejemplo 70-A	Ejemplo 70-B	Ejemplo 71-A
Tiempo (h)	IV (1 mpk)	IV (1 mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)
0,083	170	534	3052	2782	1848
0,25	102	236	1342	1434	1003
0,5	65,4	125	718	862	537
1	48,1	38	354	461	292
2	21,6	9	110	173	115
4	13	ND	20,5	29,1	18,2
8**	4,17	ND	6,28	16,7	ND
24	ND	ND	ND	ND	ND
C0 (nM)	220	534	3052	2782	1848
CL (ml/min/kg)	205	261	56	48,7	84,6
AUC0-inf (nM.h)	201	201	1627	1894	1182

* Los datos de GS-9620 estaban disponibles en el documento WO2016023511.

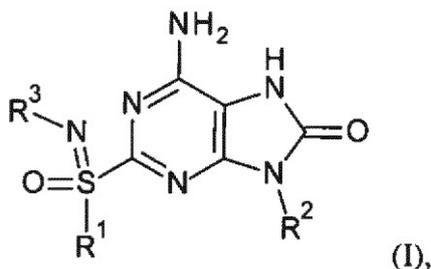
5

** 7 h para el ejemplo 70-A, el ejemplo 70-B y el ejemplo 71-A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),

5



en la que

10 R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆ o pirrolidinilalquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆, dicho fenilalquilo C₁₋₆, piridinilalquilo C₁₋₆ o pirimidinilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxialquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

15

R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, cloropropilo, ciclohexilmetilo, metoxietilo, metoxipropilo, pirrolidinilpropilo o trifluoroetilo;

25

R² es isobutilo, bencilo, clorobencilo, fluorobencilo, bromobencilo, clorofluorobencilo, clorometilbencilo, diclorobencilo, difluorobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, cianobencilo, carbamoilbencilo, trifluorometilbencilo, metilsulfonilbencilo, metoxicarbonilbencilo, carboxibencilo, metoxietilaminocarbonilbencilo, piperidinilcarbonilbencilo, pirrolidinilcarbonilbencilo, piridinilmetilo, cloropiridinilmetilo, metilpiridinilmetilo, pirimidinilmetilo o metilpirimidinilmetilo;

30

R³ es H;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

35

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxialquilo C₁₋₆.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, cloropropilo, trifluoroetilo, metoxietilo o metoxipropilo.

40

5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o 5, en el que R¹ es metilo, etilo o propilo.

45

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado de:

6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

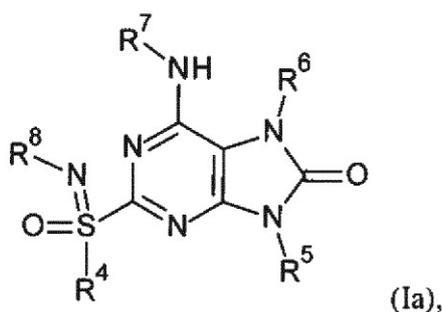
50

6-amino-9-bencil-2-(2-metoxietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

- 6-amino-9-bencil-2-(butil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 5 6-amino-9-bencil-2-(3-metoxipropil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-bencil-2-(2,2,2-trifluoroetil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-bencil-2-(ciclohexilmetil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 10 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(metil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 15 6-amino-2-(3-cloropropil sulfonimidoil)-9-[(4-metoxifenil)metil]-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-metoxifenil)metil]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-2-(metil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 20 6-amino-9-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(2-clorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-2-(metil sulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo;
- 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida;
- 30 6-amino-2-(metil sulfonimidoil)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(metil sulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-9-isobutil-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(3-clorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(propil sulfonimidoil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona;
- 40 6-amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 45 6-amino-9-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-(3,4-difluorofenilmetil)-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-cloro-3-metil-fenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 50 6-amino-2-(propil sulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 55 6-amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamida;
- 60 6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 65 6-amino-9-[(3-cloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[(4-metil sulfonilfenil)metil]-2-(propil sulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo;
- 5 ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoico;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]-N-(2-metoxietil)benzamida;
- 6-amino-9-[[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 10 6-amino-2-(S-propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-ona;
- 6-metil-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 15 6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[[4-clorofenil]metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona; y
- 20 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[[4-fluorofenil]metil]-7H-purin-8-ona.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, seleccionado de:
- 6-amino-9-bencil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 25 6-amino-9-[[4-clorofenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[[6-cloro-3-piridil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 30 6-amino-9-[[4-fluorofenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[[4-bromofenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 35 6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona;
- 6-amino-9-[[6-metil-3-piridil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato de metilo;
- 40 ácido 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoico;
- 6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;
- 45 6-amino-9-[[4-clorofenil]metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona; y
- 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado de:
- 50 6-amino-9-[[4-clorofenil]metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona; y
- 6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ona.
10. Un compuesto de fórmula (Ia),
- 55



en la que

5 R^4 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-6} , alcoxilalquilo C_{1-6} o pirrolidinilalquilo C_{1-6} ;

R^5 es alquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{1-6} , piridinilalquilo C_{1-6} o pirimidinilalquilo C_{1-6} , dicho fenilalquilo C_{1-6} , piridinilalquilo C_{1-6} o pirimidinilalquilo C_{1-6} están sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, carboxi, carbamoilo, haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonylo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcoxialquilaminocarbonilo C_{1-6} , pirrolidinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} -C(O)-alquilo C_{1-6} ;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o alquilcarbonilo C_{1-10} ;

R^8 es H, alquilcarbonilo C_{1-6} , carboxialquilcarbonilo C_{1-6} , alquioxycarbonilalquilcarbonilo C_{1-6} o benzoilo;

siempre que R^6 , R^7 y R^8 no sean H simultáneamente;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 seleccionado de:

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]pentanamida;

N-[(6-amino-9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]acetamida;

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-metil-oxo- λ^4 -sulfanilideno]acetamida;

ácido 4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;

ácido 4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;

ácido 4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoico;

4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-3-oxo-butanoato de etilo;

4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoato de etilo;

4-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]amino]-4-oxo-butanoato de etilo;

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanylidene]benzamida;

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]benzamida;

N-[(6-amino-9-bencil-8-oxo-7H-purin-2-il)-oxo-propil- λ^4 -sulfanilideno]benzamida;

9-bencil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(S-propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

9-[(4-clorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

9-bencil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

9-bencil-6-(isopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

9-bencil-6-(ciclopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ona;

5

N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida;

N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]acetamida;

10

N-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il] pentanamida;

N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-etil-

butanamida;

15

N-[9-[(4-clorofenil) metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-3-metil-butanamida;

N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-metil-pentanamida;

20

N-[9-[(4-clorofenil)metil]-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamida;

N-[9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamida;

acetato de [6-amino-9-bencil-2-(metilsulfonimidoil)-8-oxo-purin-7-il]metilo;

25

acetato de [6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metilo;

[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metil2,2-dimetilpropanoato; y

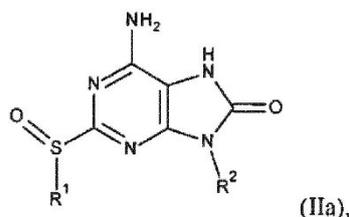
30

acetato de 1-[6-amino-9-bencil-8-oxo-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende las siguientes etapas:

35

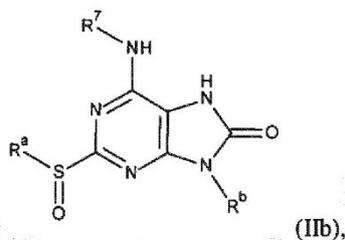
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa),



con un reactivo de iminación;

40

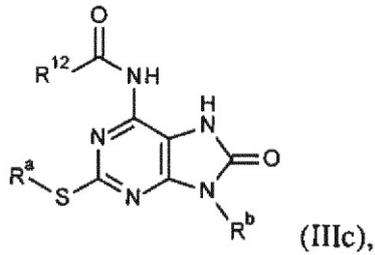
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (IIb),



45

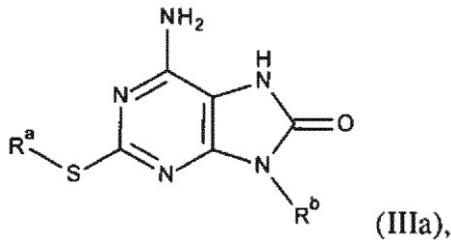
con un reactivo de iminación; en la que Ra es R1 o R4, Rb es R2 o R5, R7 es alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-7;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIc),



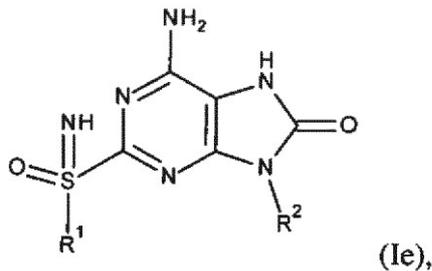
con un oxidante seguido de un reactivo de iminación, en la que R^a es R¹ o R⁴, R^b es R² o R⁵, R¹² es alquilo C₁₋₁₀;

5 (d) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa),



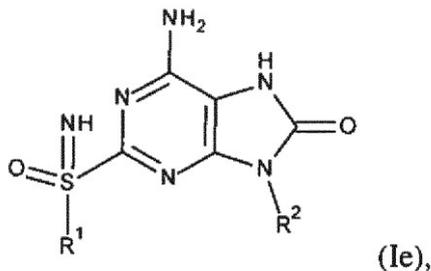
con un oxidante seguido de un reactivo de iminación, en la que R^a es R¹ o R⁴, R^b es R² o R⁵;

10 (e) la reacción de un compuesto de fórmula (Ie),



15 con haloéster;

(f) la reacción de un compuesto de fórmula (Ie),



20 con anhídrido carboxílico o cloruro de acilo;

en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

25 13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.