

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD y ASTRAZENECA AKTIEBOLAG
Dirección: 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JAPON y SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA
Nacionalidad o Domicilio: Osaka, JAPON y Soedertaelje, SUECIA
Lugar de Constitución: JAPON y SUECIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 07 06

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

06,096,752

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nueva descripción y nuevo pliego reivindicatorio, en donde se han corregido errores de transcripción y sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad.

⑥

Comprobante de pago No.

07-15,673

Fecha

Febrero 21 de 2007

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nueva descripción y nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

MARGARITA CASTELLANOS A.

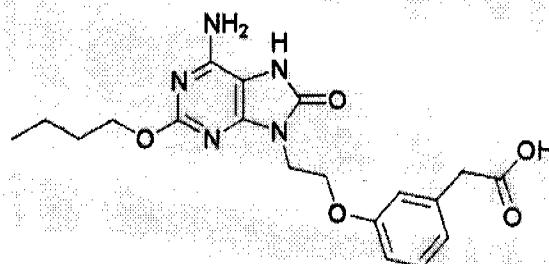
FIRMA

Margarita Castellanos
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C6J

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.02 (1H, br), 10.23 (1H, brs), 7.51 (1H, dd, $J = 1, 2, 8.8$ Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 0.8, 2.6$ Hz), 6.57 (2H, brs), 4.32 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.11-4.04 (4H, m), 1.365-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5 Ejemplo de Comparación 2

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilmetilfenoxi)etil] adenina).

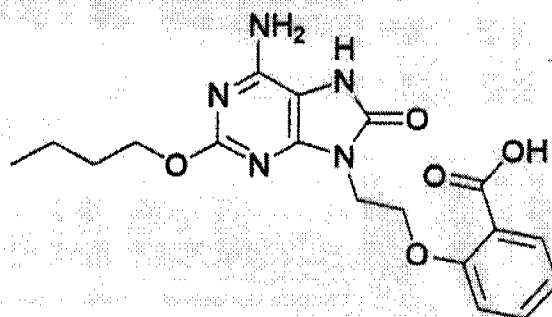


A partir de 15 mg (0.04 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil] adenina obtenido en el Ejemplo 2, se obtuvieron 10 mg (0.03 mmol) del compuesto título como un sólido blanco por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1. Rendimiento: 70%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.43 (1H, br), 9.93 (1H, s), 7.22-7.20 (1H, m), 6.81-7.78 (3H, m), 6.45 (2H, br), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.50 (2H, s), 1.65-1.60 (2H, m), 1.39-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Comparación 3

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilfenoxi)etil] adenina.



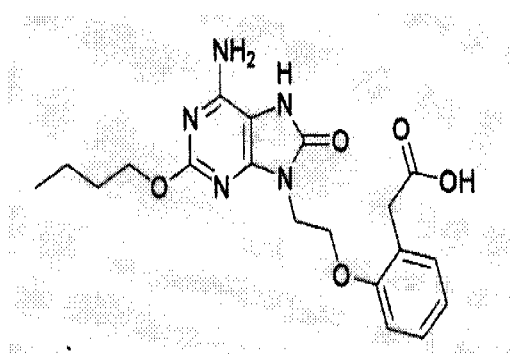
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.46 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.45 (1H, dt, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.33 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.64-1.59 (2H, m), 1.39-1.34 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5

Ejemplo de Comparación 4

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina



10

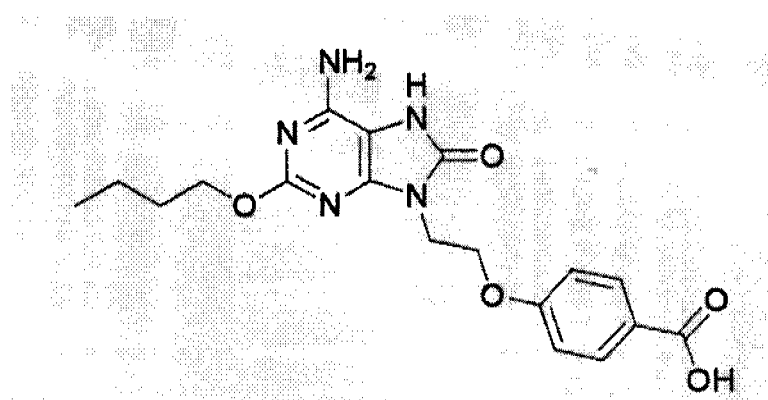
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.17 (1H, br), 10.35 (1H, br), 7.16-7.14 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.58 (2H, brs), 4.21 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.40 (2H, s), 1.65-1.60 (2H, m), 1.39-1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

15

Ejemplo de Comparación 5

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilfenoxi) etil] adenina



20

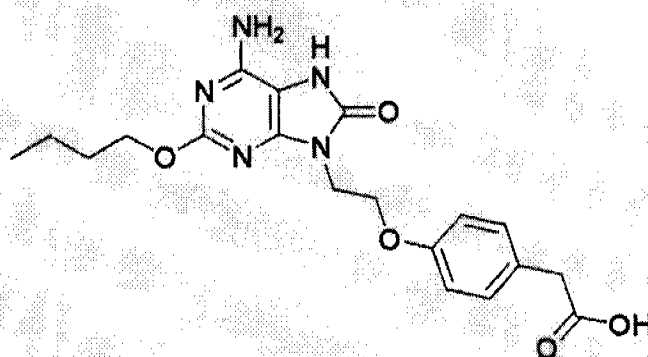
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

12

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.62 (1H, br), 9.47 (1H, brs), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.35 (2H, brs), 4.36 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.11-4.08 (4H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.37-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5 Ejemplo de Comparación 6

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina

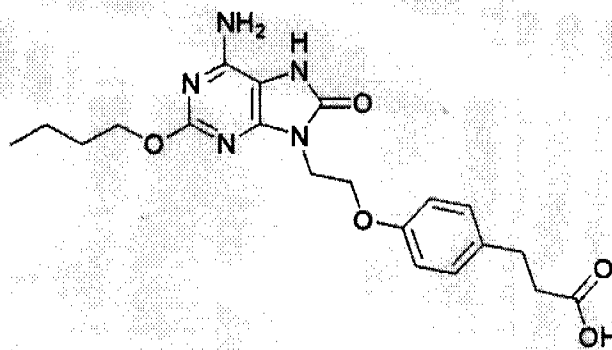


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.25 (2H, br), 9.97 (1H, br), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.45 (2H, s), 1.65-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Comparación 7

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-hidroxicarboniletil) fenoxi] etil] adenina.



15

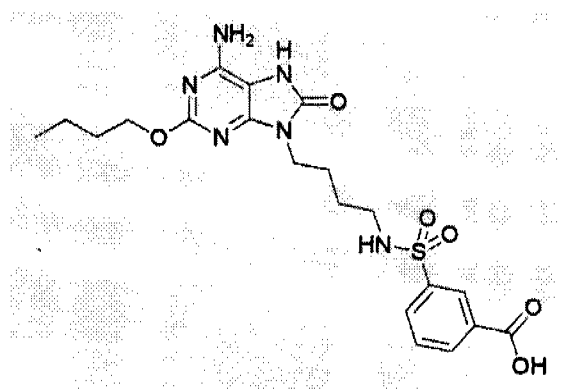
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.12 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.22 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t,

$J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.72 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.43 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.64-1.59 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Comparación 8

5 Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilbencenosulfonamida) butil] adenina.

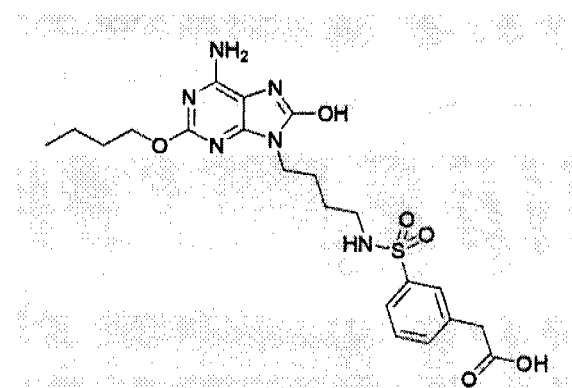


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

10 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.59 (1H, br), 10.06 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7 \text{ Hz}$), 8.13 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9 \text{ Hz}$), 7.92 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.47 (2H, brs), 4.11 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.60 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6 \text{ Hz}$), 1.63-1.58 (4H, m), 1.38-1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$).

15 Ejemplo de Comparación 9

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina.



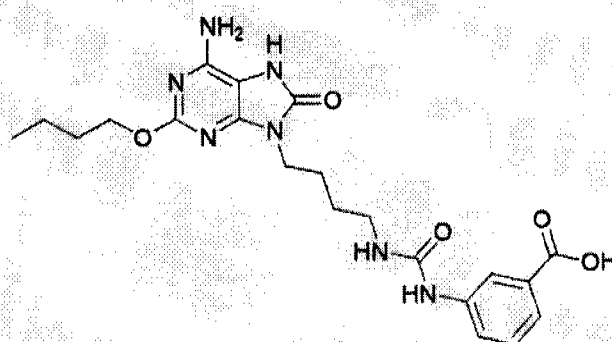
A (190 mg, 0.4 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-cianometilbencenosulfonamida) butil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 se agregaron (3mL) de metanol y

(3 mL) de hidróxido de potasio 3.7N y la mezcla se agitó a 90°C por 3 horas. El producto resultante se ajusto a pH 5 con acido clorhídrico 1N, y el sólido precipitado se separo por filtración. El solido obtenido se disolvió en hidróxido de sodio 1N y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se ajusto a pH 5 con solución acuosa de acido clorhídrico 1N, y el sólido precipitado se separo por filtración para dar 145mg (0.3mmol) del compuesto titulo como un solido blanco. Rendimiento: 73%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.48 (1H, brs), 9.98 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.50-7.48 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.69 (2H, brs), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.9, 6.6 Hz), 1.65-1.58 (4H, m), 1.40-1.36 (2H, m), 1.35-1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Comparación 10

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina.

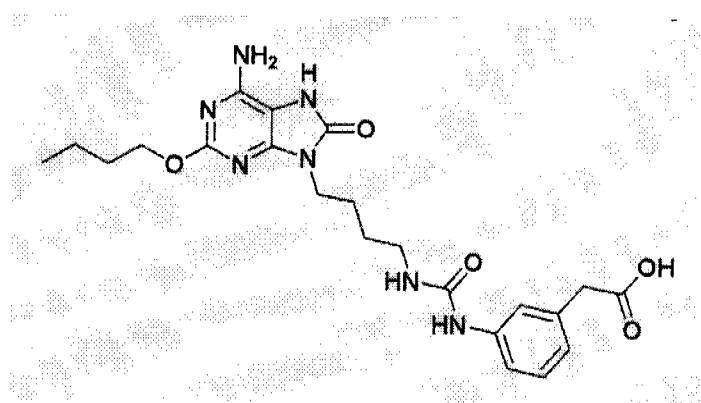


El compuesto titulo se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.82 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.61(1H, s), 8.01(1H, dd, J = 1,5, 2.2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1,0, 2.2, 8.2 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 1.0, 1,5, 7.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 6.41 (2H, brs), 6.16 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2SH, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.70-1.64 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Comparación 11

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina.

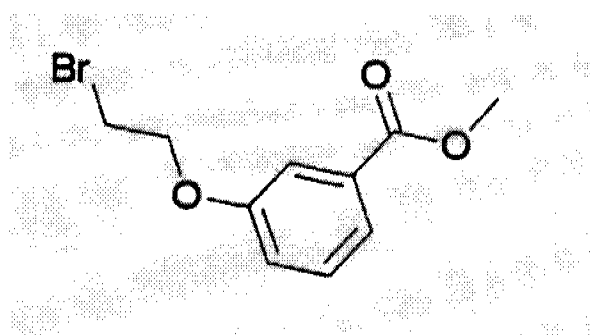


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.29 (1H, br), 9.90 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.41 (2H, brs), 6.10 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.08 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.68-1.59 (4H, m), 1.42-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de metil 3-(2-bromoetoxi) benzoato

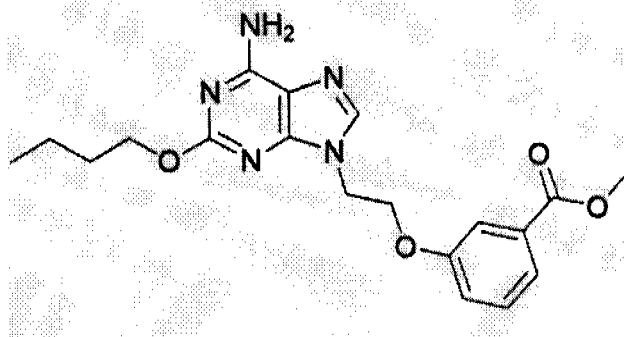


A una solución de (2.00 g, 13.1 mmol) de metil 3-hidroxibenzoato en (50 mL) de acetona se agregó (3.18 g, 23.0 mmol) de carbonato de potasio y (6.4 mL, 74.1 mmol) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se agitó a 85°C por 24 horas. Después del enfriamiento, el producto resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregaron 75 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua y salmuera saturada en éste orden, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silica gel para dar 1.79 g (6.9 mmol) del compuesto título como un aceite amarillo. Rendimiento: 53%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.67 (1H, dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 1.5, 2.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.15-7.13 (1H, m), 4.34 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J = 6.2$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 2

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina.

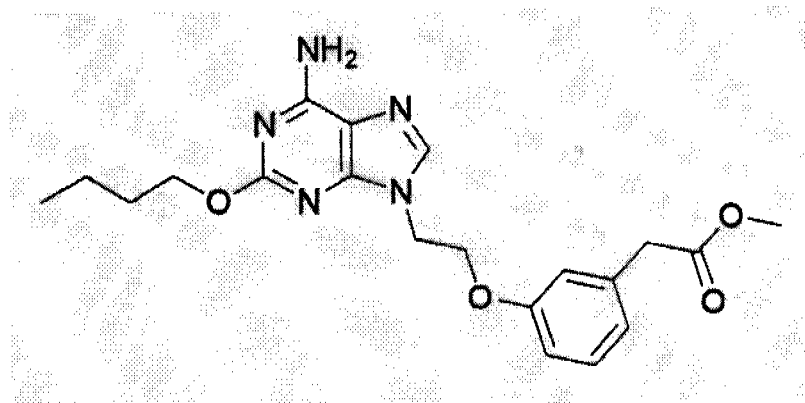


A (727mg, 3.5 mmol) de 2-butoxiadenina y (727mg, 5.3mmol) de carbonato de potasio se agrego DMF (35mL) y la mezcla se agitó a 70°C por 2 horas. Luego se agregó sobre ésta una solución de metil 3-(2-bromoetoxi) benzoato obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (1.0g, 3.9mmol) en DMF (2mL) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se retiró a presión reducida, y al residuo se le agregó agua. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo (metanol 5%). la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silica gel para dar, cristales blancos 1.1g (2.9mmol) del compuesto título. Rendimiento: 81%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (1H, s), 7.65 (1H, dt, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 1.5, 2.6$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.6, 8.0$ Hz), 5.88 (2H, br), 4.53 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.33 (4H, m), 3.90 (3H, s), 1.83-1.73 (2H, m), 1.53-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 3

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (150mg, 4.0mmol) en THF (15 ml) se agregó una solución de (540 mg, 1.4 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-

metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en THF (5mL)

bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas.

Sobre esta se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, seguido por filtración a través de cojín de celita y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en

cloroformo (10 mL), y sobre este se agregaron (336 μ L), 4.62mmol) de cloruro de tionilo a

temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C por 10 minutos. A la mezcla de

reacción se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y la mezcla se diluyó con

agua y se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el

clorometil como un cristal amarillo pálido, 380mg. A una solución del producto clorometilo

(380mg) en DMF (10mL) se agregaron (99 mg, 2.02 mmol) de cianuro de sodio a

temperatura ambiente seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la

mezcla de reacción se agregó cloruro de amonio saturado y la mezcla se concentró a

presión reducida. Al residuo se agregó agua y la mezcla se extrajo con cloroformo

(metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó metanol (7mL) y

una solución acuosa de hidróxido de potasio 5N (7 mL) y la mezcla se agitó a 95°C por

3.5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, y se

concentró a presión reducida. Sobre esta se agregaron (20mL) de metanol y (0.3 mL) de

ácido sulfúrico concentrado, seguido por agitación a 90°C por 3.5 horas. Después del

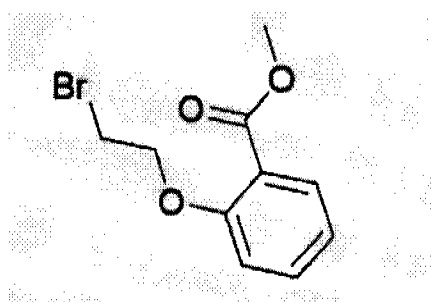
enfriamiento el producto resultante se concentró a presión reducida, y al residuo se

agrego agua. La solución se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar 160 mg (0.40 mmol) del compuesto título como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 29%.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80-6.77 (2H, m), 5.51 (2H, brs), 4.56 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.31-4.27 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 1.82-1.78 (2H, m), 1.53-1.48 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de metil-(2-bromoetoxi) benzoato

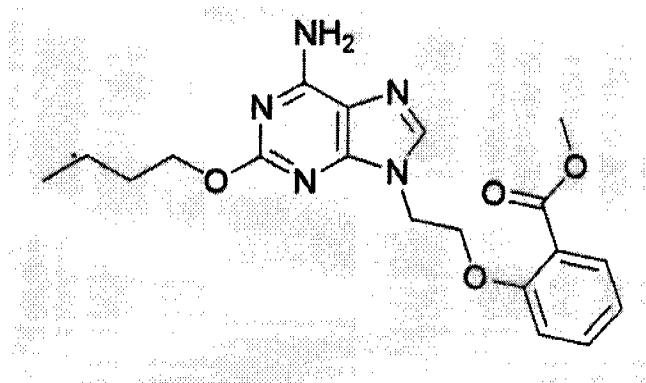


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 1

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.46-7.44 (1H, m), 7.04-7.02 (1H, m), 6.97 (1H, dt, $J = 0.6, 8.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.68 (2H, t, $J = 2.65$ Hz).

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina



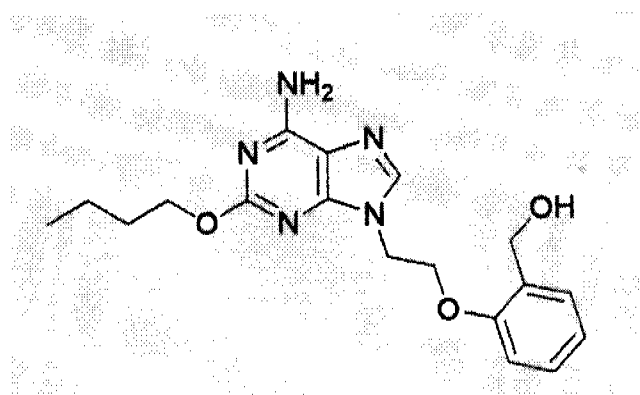
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (1H, s,) 7.64 (1H, dd, $J = 1.8, 7.7$ Hz), 7.51-7.50 (1H, m), 7.19 (2H, brs), 7.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.02-7.00 (1H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.38-4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 1.67-1.76 (2H, m), 1.41-1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5

Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-hidroxifenilfenoxi) etil] adenina



10

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (74 mg, 1.9 mmol) en THF (10 mL) se agregó una solución de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina (500mg, 1.4mmol) obtenido por el Ejemplo de Referencia 5 en THF (2mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Sobre ella se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N seguido por filtración a través de un cojín de celita y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 500 mg (1.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 99%.

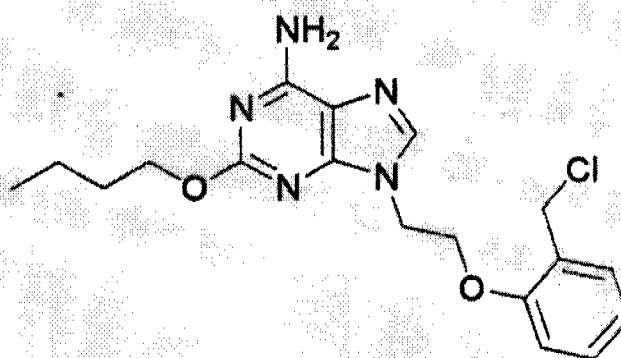
15

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (2H, brs), 7.15-7.13 (1H, m), 6.94-6.92 (1H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 4.96 (1H, t, 4.9 Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.33 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.67-1.62 (2H, m), 1.41-1.37 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

20

Ejemplo de Referencia 7

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-clorometilfenoxi) etil] adenina.

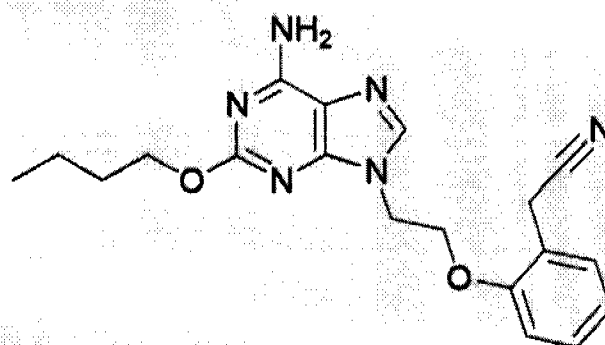


A una solución de (500 mL, 1.4 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2- hidroximetilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 en cloroformo (10ml) se agrego cloruro de tionilo (510μL, 7.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C por 1 hora. Al producto resultante se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N seguida por dilución con agua y extracción con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 529mg (1.3mmol) del compuesto titulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 93%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.07 (1H, s), 7.33-7.31 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 4.50-4.48 (2H, m), 4.38-4.36 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.69-1.64 (2H, m), 1.45-1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 8

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-cianometilfenoxi) etil] adenina.



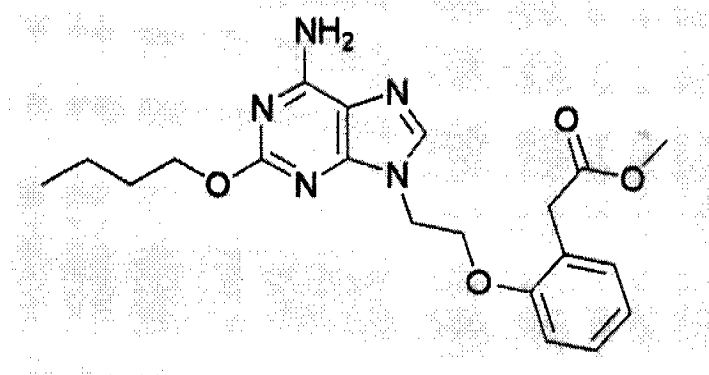
A una solución de (529mg, 1.3mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2- clorometilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en DMF (14mL) se agregó cianuro de sodio (207mg, 4.2mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

por 1 hora. A esta se agrego cloruro de amonio saturado y se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó agua y la solución se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina acuosa, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 436mg (1.2 mmol) del compuesto titulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 84%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.32 (1H, s), 7.32-7.30 (2H, m), 7.20 (2H, br), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, s), 1.69-1.64 (2H, m), 1.45-1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(2-metoxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina.

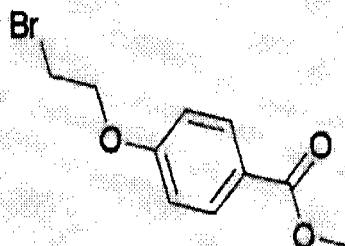


A (346 mg, 1.2 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2 -cianometilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se agregó metanol (12ml) y solución acuosa de hidróxido de potasio 5N (12 mL), y la mezcla se calentó a 95°C por 6.5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado sólido se separó por filtración. Luego se agregaron metanol (15ml) y ácido sulfúrico concentrado (0.3mL) y la mezcla se agitó a 75°C por 5 horas. Después de enfriamiento, el producto resultante se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y el metanol se retiró por destilación. El precipitado sólido se separó por filtración para dar 384mg (1.0 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 81%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (1H, s), 7.22-7.20 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 1.6, 7.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 0.8, 7.4$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.28 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.50 (2H, s), 1.69-1.64 (2H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 10

Síntesis de metil 4-(2-bromoetoxi) benzoato.

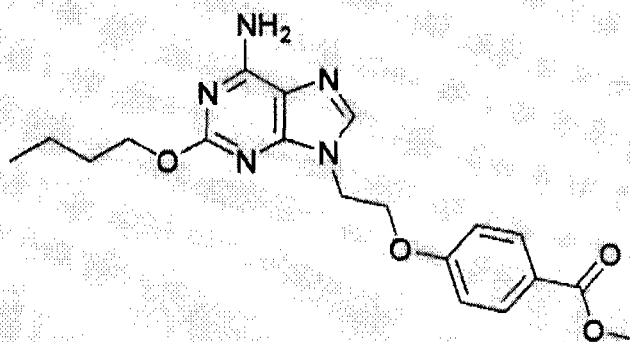


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 1.

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.99 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$), 4.35 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J = 6.2$ Hz).

Ejemplo Referencia 11

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(4-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina.

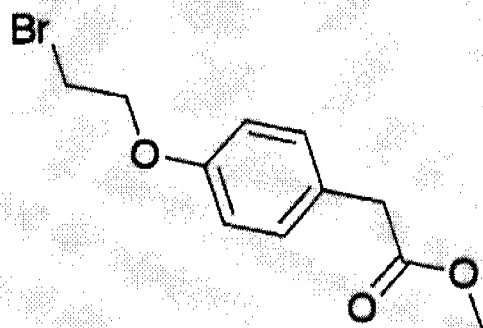


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

10 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.84 (2H, brs), 4.54 (2H, m), 4.38-4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 1.67-1.76 (2H, m), 1.41-1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 12

Síntesis de metil 4-(2-bromoetoxi) fenil acetato.



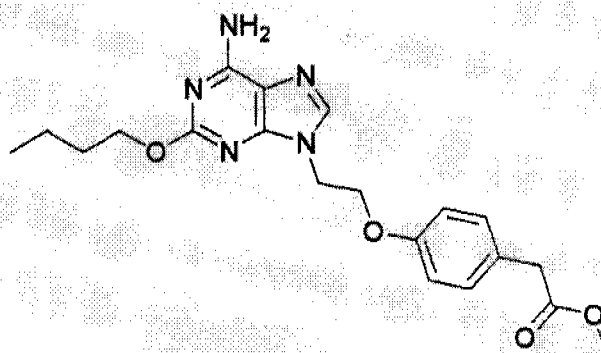
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 1.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (2H, s).

5

Ejemplo de Referencia 13

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-(4-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina.



El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

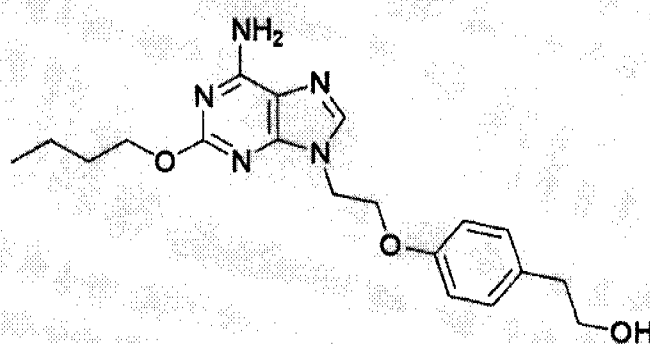
10

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.32 (SH, t, $J = 5.4$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (5H, s), 1.68-1.63 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 14

15

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-[4-(2-hidroxietil) fenoxi] etil] adenina.

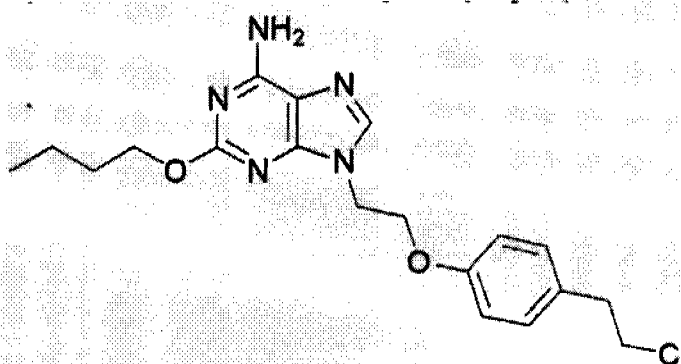


El compuesto titulo se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 6.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.95 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.58 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.40 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.29 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51 (2H, dt, J = 5.3, 7.2 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.67-1.62 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 15.

Síntesis de 2-butoxi-9-[2-[4-(2-cloroetil) fenoxi] etil] adenina.

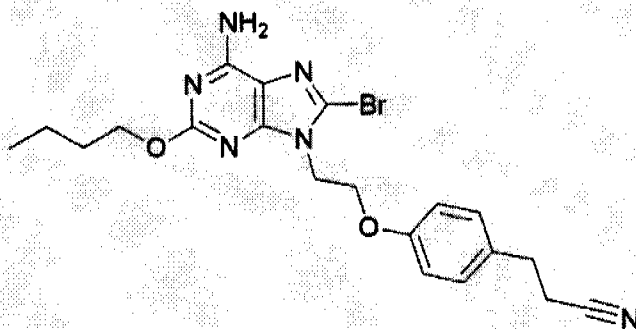


El compuesto titulo se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 7.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.05 (1H, s), 7.43 (2H, br), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.64 (2H, m), 1.43-1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 16

Síntesis de 2-butoxi-8-bromo-9-[2-[4-(2-cianoetil) fenoxi] etil] adenina.

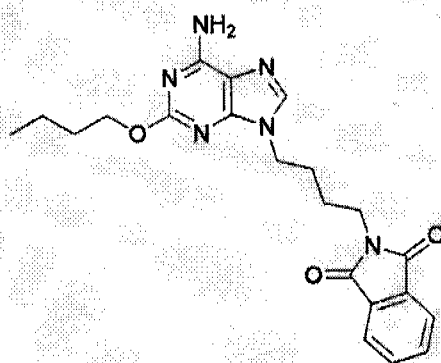


A una solución de (985 mg, 2.6 mmol) de 2-butoxi-9-{2-[4-(2-cloroetil) fenoxi] etil} adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 en DMF (20mL) se agrego cianuro de sodio (3085mg, 7.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y a 50°C por 2 horas. Al producto resultante se agrego acido clorhídrico 1N y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le agrego agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un producto ciano. A una solución del producto ciano obtenido en cloroformo (25 mL) se agrego acetato de sodio (653mg, 3.6 mmol) y bromo (180µL, 3.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Al producto resultante se agrego bicarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado seguido por agitación durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los cristales crudos resultantes se recrystalizaron a partir de metanol para dar 948mg (2.1 mmol) del compuesto titulo como un sólido blanco amarillento pálido. Rendimiento: 82 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.46 (2H, br), 4.53 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.30 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.81-1.76 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 17

Síntesis de (2-butoxi-9-(4-ftalimidobutil) adenina.

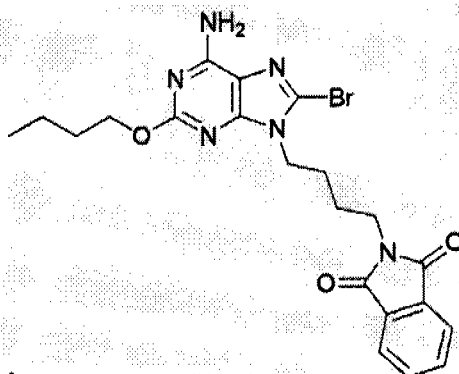


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (1H, s), 7.85-7.84 (4H, m), 7.14 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.79- 1.72 (2H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.58-1.52 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 18

Síntesis de (2-butoxi-8-bromo-9-(4-ftalimidobutil) adenina.

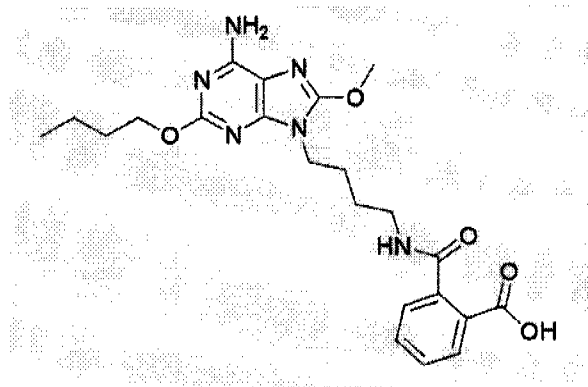


A una solución de (500 mg, 1.2 mmol) de 2-butoxi-9-(4-ftalimidabutil) adenina obtenida en el Ejemplo de Referencia 17 en cloroformo (13mL) se agregó acetato de sodio (334mg, 1.8mmol) y bromo (92 μL , 1.8mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó por 2 horas. Al producto resultante se agregó bicarbonato de sodio saturado y tiosulfato de sodio saturado seguido por agitación durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silica gel, para dar un sólido amarillo pálido, 575 mg (1.2 mmol) del compuesto título. Rendimiento: 96%.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.84-7.82 (4H, m), 7.35 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.79-1.75 (2H, m), 1.60-1.55 (2H, m), 1.37-1.32 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 19

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(2-hidroxycarbonilbenzamida) butil] adenina.



10

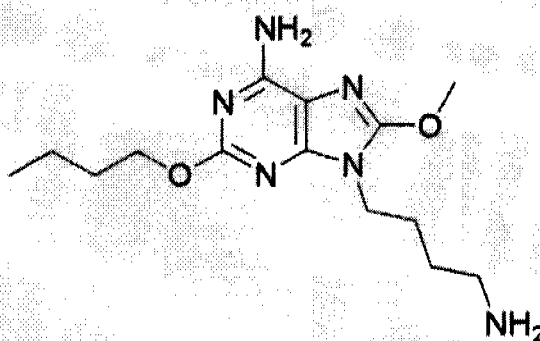
A (258mg, 0.53 mmol) de 2-butoxi-8-bromo-9-(4-ftalimidabutil) adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 se agrego metanol (3mL) e hidróxido de potasio 3N (3mL) y la mezcla se agitó a 90°C por 4 horas. El producto resultante se ajusto a pH 5 con acido clorhídrico concentrado y el sólido precipitado se separó por filtración para dar 230mg (0.51 mmol) del compuesto titulo como un solido amarillo pálido. Rendimiento: 95%.

15

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.91 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 7.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.80 (2H, brs), 4.15 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.23-3.17 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.61 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 20

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil) adenina.

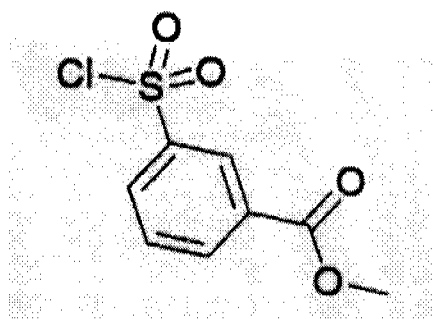


A una solución de (682 mg, 1.5 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-{4-(2-hidróxi carbonilbenzamida) butil} adenina obtenida en el Ejemplo de Referencia 19 en etanol (20 mL) se agrego hidracina (3mL) y la mezcla se agitó a 90°C por 4.5 horas. Después de enfriamiento, el producto resultante se filtro y el filtrado se concentró a presión reducida seguido de adición de agua y extracción con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar 461 mg (1.5 mmol) del compuesto título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 99%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.79 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.73-1.68 (2H, m), 1.67-1.61 (4H, m), 1.43-1.39 (2H, m), 1.28-1.23 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 21

Síntesis de 3-metoxicarbonilbenzenosulfonil cloruro.



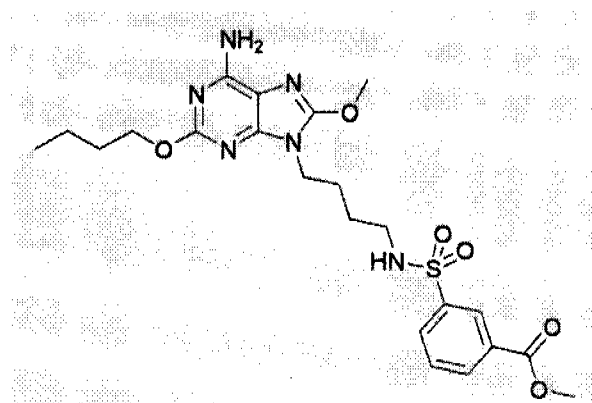
A una solución de (5.0g, 21 mmol) de 3-clorocarbonilbencenosulfonil cloruro en THF (100mL) se agrego metanol 1.7mL (42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

por 13 horas. Después que se completo la reaccion, el producto resultante se concentró a presión reducida para dar 5.14g (21 mmol) del compuesto titulo como un solido purpura palido. Renimiento: 100%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (1H, dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz), 8.42 (1H, dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz), 8.22 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.9, 7.9$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.00 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 22

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxycarbonilbencenosulfonamida) butil] adenina.

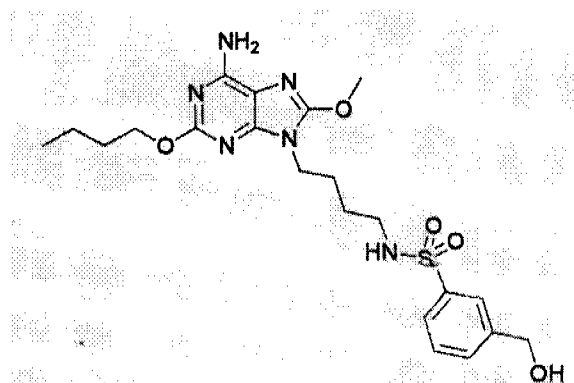


A una solución de (440 mg, 1.4 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil) adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 en THF (20 mL) se agregó 3-clorocarbonilbencenosulfonil cloruro (502mg, 2.1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 en trietilamina (312 μL , 2.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Al producto resultante se le agregó agua, y la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar 724 mg (1.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 100%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9$ Hz), 8.00 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.77 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.75 (1H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.65-1.60 (4H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 1.27-1.22 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 23

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilbencenosulfonamida) butil] adenina.

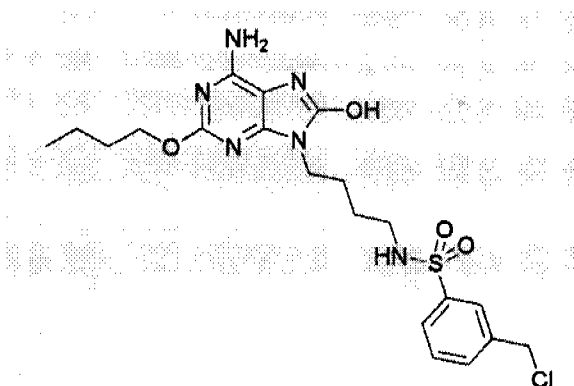


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 6.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.74 (1H, s), 7.61-7.62 (1H, m), 7.57-7.56 (2H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 6.78 (2H, brs), 5.41 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.74 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.67-1.63 (4H, m), 1.40-1.36 (2H, m), 1.31-1.27 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 24

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-clorometilbencenosulfonamida) butil] adenina.

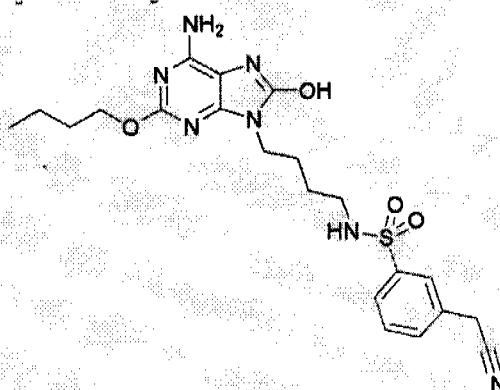


El compuesto título de obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 7.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.36 (1H, br), 7.84 (1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 7.67-7.65 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, br), 4.86 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.78 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65-1.61 4H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 25

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-cianometilbencenosulfonamida) butil] adenina.

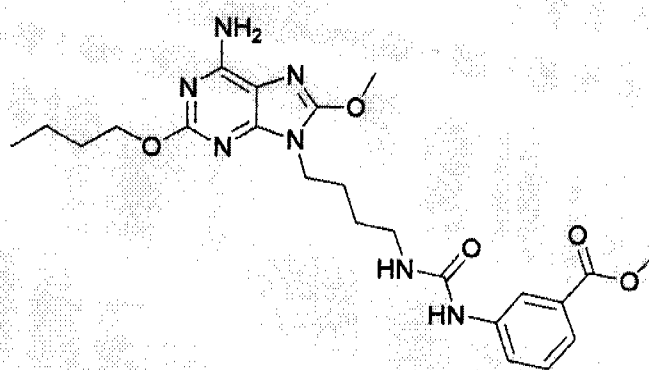


El compuesto título de obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 8.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.72-7.70 (2H, m), 7.59-7.57 (2H, m), 6.40 (2H, br), 4.18 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.66-1.61 (4H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 26

Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxycarbonilfenilamino-carbonilamino) butil]
adenina



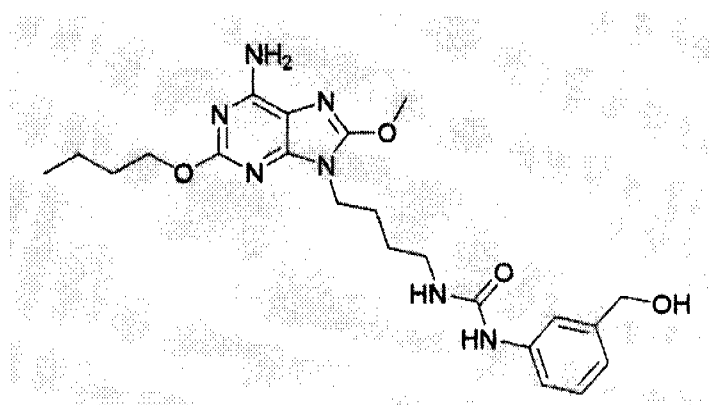
A una solución de (1143mg, 3.71 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-(4-aminobutil) adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 en THF (37mL) se agregó 3-metoxycarbonilfenil isocianato (689mg, 3.9 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó por 5 minutos. El sólido precipitado se separó por filtración para dar 1550mg (2.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 86 %.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 1.5, 2.2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 1.0, 1.5, 7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.68 (2H, brs), 6.17 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.82

(3H, s), 3.10 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.73-1.66 (2H, m), 1.66-1.59 (2H, m), 1.42-1.35 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 27

5 Síntesis de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina.



10 El compuesto título de obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 6.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.36 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 8.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78 (2H, brs), 6.08 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.41 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.72-1.66 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.41-1.35 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Un ejemplo de una preparación farmacéutica.

15 Se preparo un aerosol que contiene por gramo del aerosol, el compuesto del Ejemplo 9 (0.641 mg, 0.06%), etanol (26.81 mg, 2.68%) y 1,1,1,2-tetrafluoroetano (972.543 mg, 97.25%).

20

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Por la presente invencion, ha sido posible proporcionar un compuesto 8-oxoadenina efectivo como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades que incluyen enfermedades alérgicas tales como asma y dermatitis atópica, enfermedades

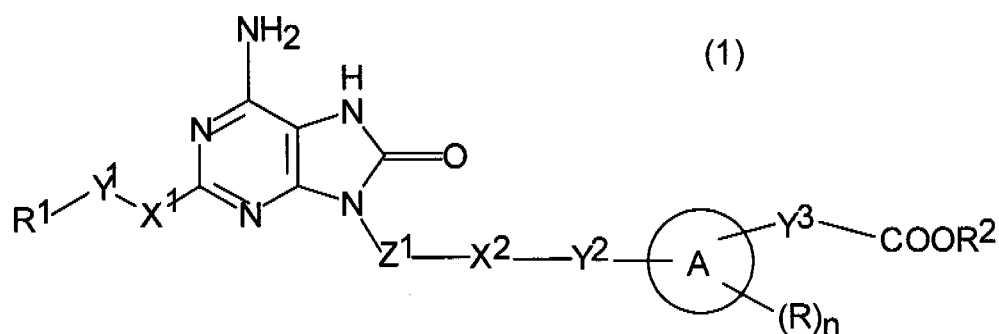
662

virales tales como herpes y cánceres. Además en caso en donde el compuesto de la presente invención se aplique externamente (administración tópica) en forma de aspersión, etc., los efectos sistémicos adversos causados por una actividad que induce el interferon se suprimen y el efecto fuerte se exhibe en la región aplicada.

662

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 8-oxoadenina mostrado por la formula (1):



n donde el anillo A representa un anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros;

R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcóxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, o un grupo amino cíclico;

n representa un entero de 0-2, y cuando n es 2, los Rs pueden ser el mismo o diferente;

Z¹ representa un grupo alquileo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquileo sustituido o no sustituido;

X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁵CSNR⁶ (en los cuales R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido);

Y¹, Y² y Y³ representan cada uno independientemente un enlace sencillo o un grupo alquileo;

X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo arilo sustituido o no

sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, o sus sales aceptables farmacéuticamente.

2. El compuesto 8-oxoadenina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A
5 representa un anillo carboxílico aromático de 6-10 miembros o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre;

R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo
hidroxialquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de
10 1-6 carbonos, un grupo hidroxialcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico;

n es un entero de 0-2, y cuando n es 2, los Rs pueden ser el mismo o diferente;

Z¹ representa un grupo alquileo de 1-6 carbonos o un grupo cicloalquileo de 3-8
15 carbonos, el cual esta opcionalmente sustituido por un grupo hidróxi;

X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁵CSNR⁶ (en los cuales R⁵ y R⁶ son cada uno
independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de
1 a 6 carbonos y un grupo cicloalquilo de 3-8 carbonos sustituido o no sustituido; en
20 donde los sustituyentes del grupo alquilo o del grupo cicloalquilo se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1 a 6 carbonos, un grupo carbóxi, un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico, un grupo carbóxi y un grupo tetrazolil que
25 puede estar sustituido por un grupo alquilo de 1-6 carbonos.);

Y¹, Y² y Y³ representan independientemente cada uno un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 a 6 carbonos;

X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos (en donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquenilo y el grupo alquinilo se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo acilóxi de 2-10 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico.); y

R¹ representa un átomo de hidrogeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1 a 6 carbonos, un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo arilo sustituido o no sustituido de 6-10 carbonos, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno 0-4 átomos, oxígeno 0-2 átomos o azufre 0-2 átomos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos;

Y dicho sustituyente en el grupo arilo, el grupo heteroarilo, y el grupo cicloalquilo se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino (en donde cada grupo alquilo tiene 1-6 carbonos), y dicho grupo amino cíclico representa un grupo amino cíclico saturado de 4-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de oxígeno y 0-1 átomos de azufre, los cuales pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo oxo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos o un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, en la Formula (1) de la reivindicación 1, o su sal aceptable farmacéuticamente.

3. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X^2 en la Formula (1) de la reivindicación 1 es un átomo de oxigeno, un átomo de azufre, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 o NR^5CONR^6 .

5 4. El compuesto 8-oxoadenina o su sal farmaceuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y^3 en la Formula (1) de la reivindicación 1 es un enlace sencillo, metileno o etileno.

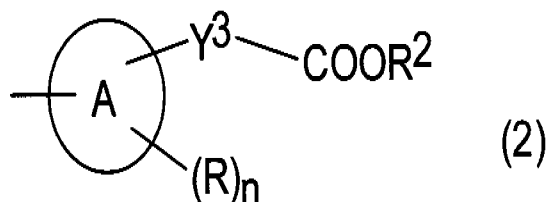
10 5. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z^1 en la Formula (1) de la reivindicación 1 es un grupo alquileo de cadena lineal de 1-6 carbonos el cual puede estar sustituido con un grupo hidróxi.

15 6. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X^1 en la Formula (1) de la reivindicación 1 es un átomo de oxigeno o un átomo de azufre.

20 7. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y^1 en la Fórmula (1) de la reivindicación 1 es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1-6 carbonos.

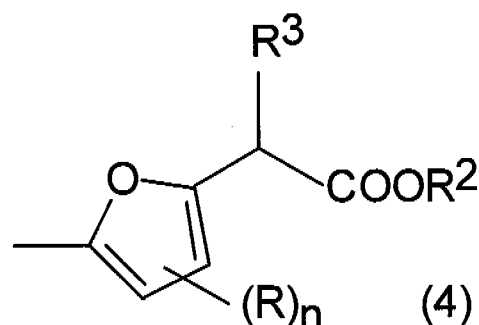
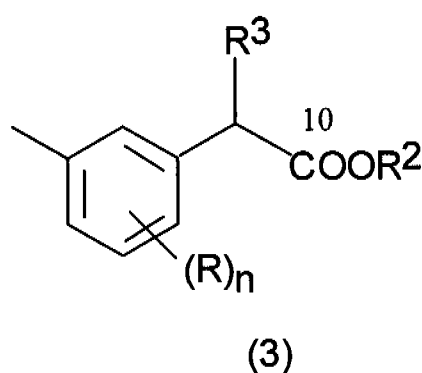
25 8. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^1 en la Formula (1) de la reivindicación 1 es un átomo de hidrogeno, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo hidróxi, o un grupo alcóxi.

9. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde un grupo mostrado por la Formula (2) en la (Formula 1) de la reivindicación 1:



5 (En donde el anillo A, R, n, Y³ y R² tienen el mismo significado que en la Formula (1))

Es un grupo mostrado por la Formula (3) o la Formula (4):



15

(En donde R, n, y R² tienen el mismo significado que en la Formula (1), y R³ es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo).

20

10. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R² es un grupo metilo o un grupo alquilo de 2-6 átomos de carbono sustituido por un grupo de dialquilamino o un grupo amino cíclico.

25

11. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde R³ es un átomo de hidrogeno.

12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 como un ingrediente activo.

13. Un inmuno-modulador, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 como un ingrediente activo.

5 14. Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres o enfermedades alérgicas, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

10 15. Un medicamento para administración tópica que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

15 16. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un medicamento.

17. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para fabricar un inmuno-modulador.

20 18. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para fabricar un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas.

25 19. Un método para modular la respuesta inmune que comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

30 20. Un método para tratar o prevenir enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas el cual comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del

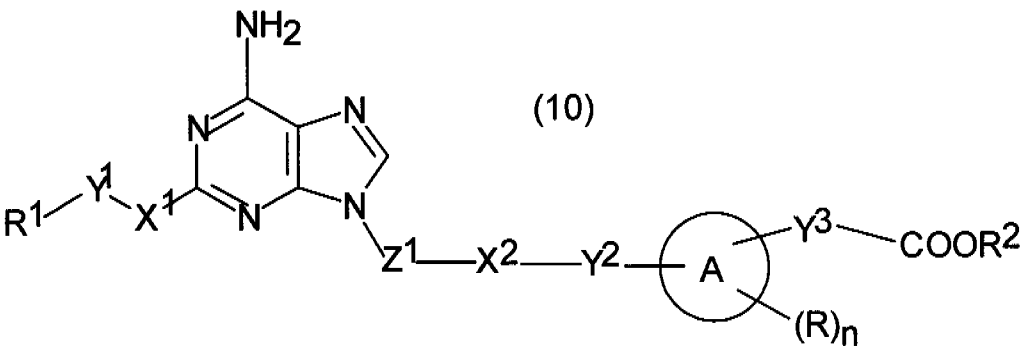
303

61

compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21. Un proceso para preparar el compuesto 8-oxoadenina como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende bromar un compuesto mostrado por la Formula (10):

10



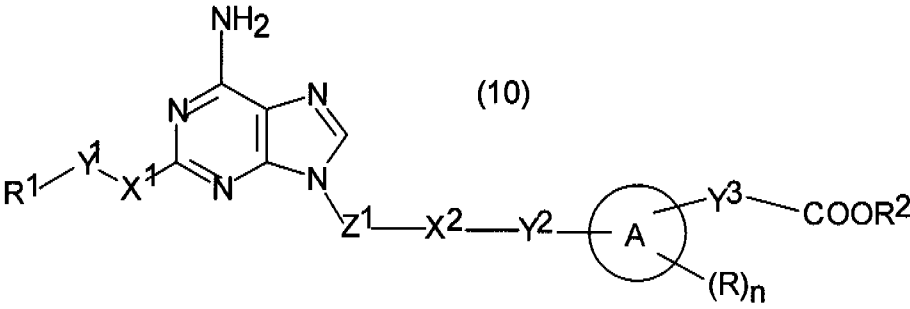
15

En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos en la reivindicación 1, haciendo reaccionar el producto resultante con un alcoxido metálico y luego hidrolizando, o hidrolizaando el producto resultante.

20

22. Un compuesto mostrado por la Formula (10):

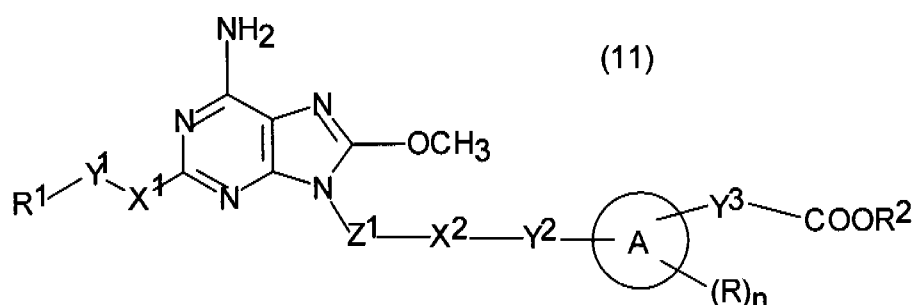
25



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos en la reivindicación 1.

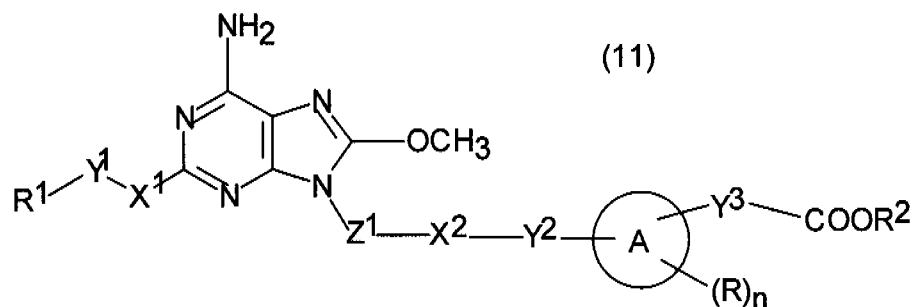
672

23. Un proceso para preparar el compuesto 8-oxoadenina como se describio en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 que comprende desproteger un compuesto mostrado por la Formula (11):



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos en la reivindicación 1.

24. Un compuesto mostrado por la Formula (11):



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos en la reivindicación 1,

25. Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente de éste seleccionado del grupo que consiste de los siguientes compuestos:

2-Butoxi-8-oxo-9-[2(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2(3-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(2-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(2-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(4-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(4-metoxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2-[4-(2-metoxicarboniletil) fenoxi] etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenosulfonamida) butil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina,

5 2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)-butil] adenina,

Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino) metil] fenil] acetato

10 Acido [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino) metil] fenil] acético

Metil 3-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoato

Acido 3-([3-(6-Amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoico

15 Metil 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoato

Acido 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoico

20 Metil (3-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-9H-purin-9-il) propil] (2-morfolin-4-iletil) amino) metil] fenil] acetato

Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) metil] fenil] acetato

Etil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etoxi] benzoato.

3-(Dimetilamino) propil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etoxi] benzoato

25 Metil 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) sulfonil] fenil] propanoato,

Acido 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) sulfonil] fenil] propanóico,

Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-pirrolidin-1-iletil) amino] sulfonil} fenil) acetato,

Acido (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-pirrolidin-1-iletil) amino] sulfonil} fenil) acético,

5 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-metoxietil) amino] sulfonil} fenil) acetato,

Acido (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-metoxietil) amino] sulfonil} fenil) acético,

10 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (metil) amino] sulfonil} fenil) acetato,

Acido (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (metil) amino] sulfonil} fenil) acético,

Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino] sulfonil} fenil] acetato,

15 Acido [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino] sulfonil} fenil] acético,

Metil [3-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino] sulfonil} fenil] acetato,

20 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-hidroxi-2-metilpropil) amino] sulfonil} fenil) acetato,

Acido (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-hidroxi-2-metilpropil) amino] sulfonil} fenil) acético,

Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino] sulfonil} fenil] acetato,

25 Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [(2R)-2,3-dihidroxipropil] amino] sulfonil} fenil] acetato,

Acido [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [(2R)-2,3-dihidroxipropil] amino] sulfonil} fenil] acético,

30 Metil 3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino] sulfonil) benzoato

675

Acido 3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino} sulfonil) benzoico

Metil (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (3-morfolin-4-ilpropil) amino} metil) fenil) acetato.

5 Acido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (3-morfolin-4-ilpropil) amino} metil) fenil) acético,

Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino} metil) fenil] acetato

10 Acido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino} metil) fenil] acético

Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil] amino} metil) fenil] acetato,

Acido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil] amino} metil) fenil] acético

15 Metil (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-morfolin-4-iletil) amino} metil) fenil) acetato,

Acido (3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-morfolin-4-iletil) amino} metil) fenil) acético

20 Metil (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] (3-morfolin-4-ilpropil) amino} metil) fenil) acetato

Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [2-(1H-tetrazol-5-il) etil] amino} metil) fenil] acetato,

Metil (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] tio} fenil) acetato,

Acido (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] tio} fenil) acético,

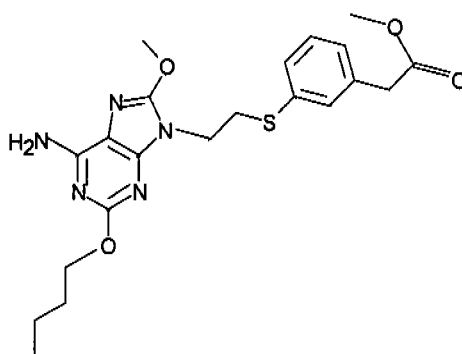
25 Metil (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino} fenil) acetato,

Metil (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} fenil) acetato,

Acido (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} fenil) acético,

30 Metil [3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) fenil] acetato,

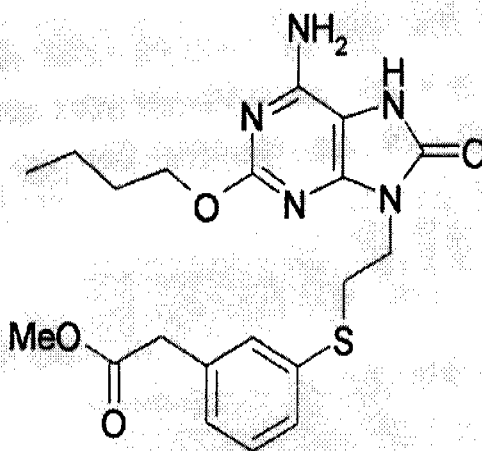
206



El compuesto obtenido en la etapa (i) (200mg), metil(3-mercaptofenil)acetato (110mg) y carbonato de potasio (100mg) se agitaron en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se completa y la purificación por RPHPLC fue conducida para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 150mg (58%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.28-7.21 (3H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 6.74 (2H, s), 4.13 (2H, t), 4.07-4.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.38-3.27 (2H, m), 1.64 (2H, quinteto), 1.39 (2H, sexteto), 0.91 (3H, t).

(iii) Metil(3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]-tio}fenil)acetato.



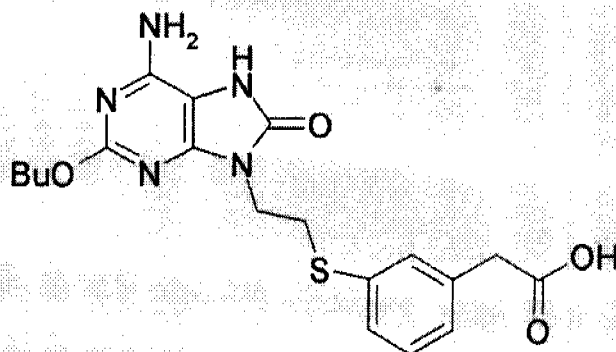
El compuesto obtenido en la (ii) (135mg) y solución de ácido clorhídrico 6N (2ml) en acetonitrilo (10ml) se agitó con calentamiento durante 17 horas. La mezcla reaccionante se concentró a sequedad, y se adicionaron a ella metanol (20ml) ácido clorhídrico 4N-dioxano. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y luego se removió el solvente por destilación a presión

reducida. Al residuo se le hizo reparto entre una solución acuosa saturada hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto titulado, como un sólido incoloro. Rendimiento: 13mg (10%); punto de fusión 232-233°C, MS APCI+ve 432 (M+H).

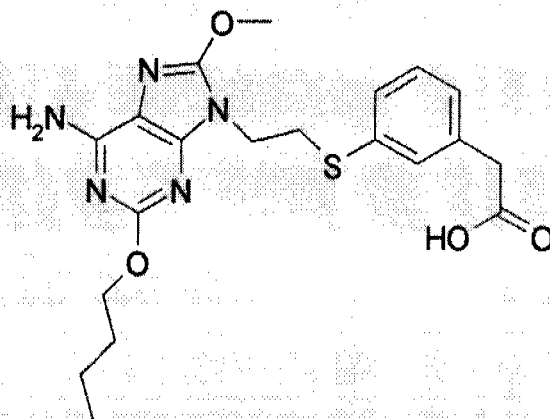
^1H NMR 6 (DMSO d_6 + CD_3OD) 7.24 (2H, m), 7.17 (2H, t), 7.04 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.37 (2H, t), 1.73 (2H, quinteto), 1.48 (2H, sexteto), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-40

Ácido (3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acético



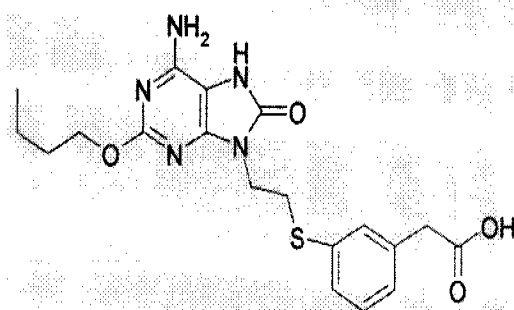
(i) Ácido (3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acético



De la misma manera que para el ejemplo 2-39 etapa (ii) utilizando ácido (3-mercaptofenil)acético (100 mg) se condujo, para dar el compuesto titulado. Rendimiento: 70mg (28%); MS APCI+ve 432 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.28-7.22 (3H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 6.77 (2H, s), 4.14 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.99 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.35 (2H, t), 1.64 (2H, quinteto), 1.4 (2H, sexteto), 0.92 (3H, t).

(ii) Ácido(3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)etil]tio} Fenil)acético

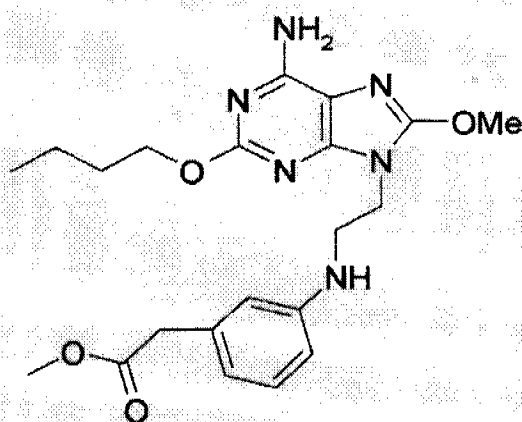


El compuesto obtenido en la etapa (i) (70mg) se adicionó a tetrahidrofurano (10ml) y ácido clorhídrico 6N (2ml). y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se removió por destilación a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto titulado como un solido . Rendimiento: 40mg (59%); punto de fusión 205-207°C, MS APCI- ve 416 (M-H).

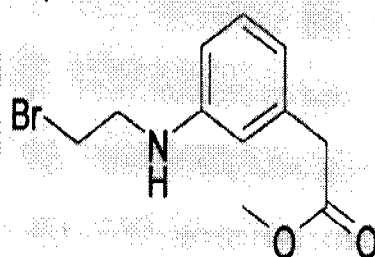
¹H NMR δ (DMSO d₆) 12.33 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.31-7.20 (3H, m), 7.08 (1H, d), 6.40 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.89 (2H, t), 3.55 (2H, s), 3.30 (2H, t), 1.64 (2H, quinteto), 1.38 (2H, sexteto), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 2-41

Metil(3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)etil]amino} fenil)acetato



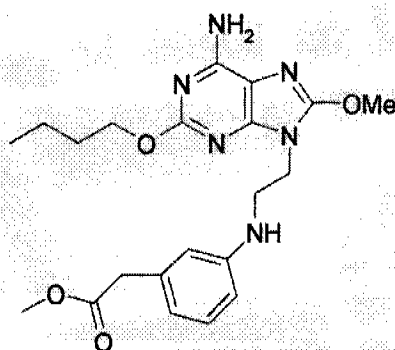
(i) Metil {3-[(2-bromoetil)amino]fenil}acetato



5 Metil (3-aminofenil) acetato (1g) y 1,2-dibromoetano (5ml) se calentaron a 100°C durante 5 horas. Después del enfriamiento, el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:isohexano 7:3) para dar el compuesto título como un aceite. Rendimiento: 280mg (17%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.14 (1H, t), 6.66 (1H, d), 6.59-6.52 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.58-3.53 (6H, m).

(ii) Metil {3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9il)etil]amino} fenil) acetato

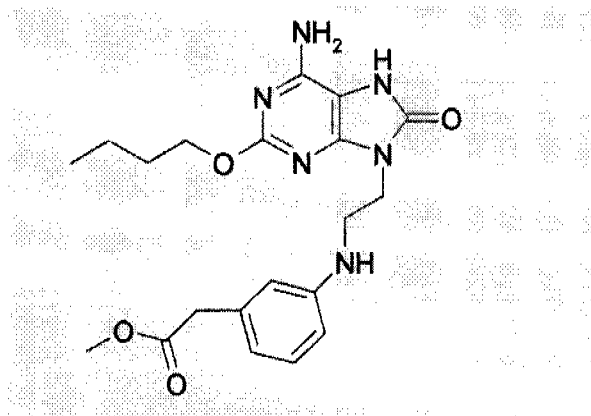


A la solución del compuesto obtenido en el ejemplo 2-1etapa (v)(0.2 g)

en dimetilformamida (2ml) se le adicionó carbonato de potasio (236 mg) y luego el compuesto obtenido en la etapa (i) (160mg) se le adicionó a él. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le adicionó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y purificó por RPHPLC para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 200mg (82%); punto de fusión 119-120°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.01 (1H, t), 6.77 (2H, s), 6.52 (1H, d), 6.48 (1H, s), 6.43 (1H, d), 5.82 (1H, t), 4.15 (2H, t), 4.05-3.93 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.39-3.33 (2H, m), 1.65 (2H, quinteto), 1.40 (2H, sexteto), 0.92 (3H, t).

(iii) Metil (3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl)-etil]mino}fenil)acetato

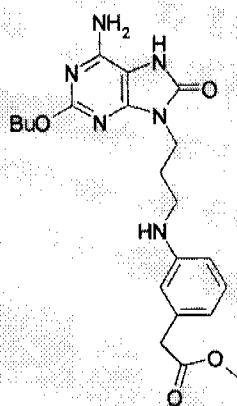


A la solución del compuesto obtenido en la etapa (ii) (200mg) en metanol (15ml) se adicionó dioxano 4N (5ml) con agitación, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 13mg (6.7%); punto de fusión 222-223°C, MS APCI+ve 415 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆ + CD₃OD) 7.01 (1H, t), 6.59-6.43 (3H, m), 4.20 (2H, t), 4.01-3.91 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.46-3.38 (2H, m), 1.70 (2H, quinteto), 1.45 (2H, sexteto), 0.96 (3H, t).

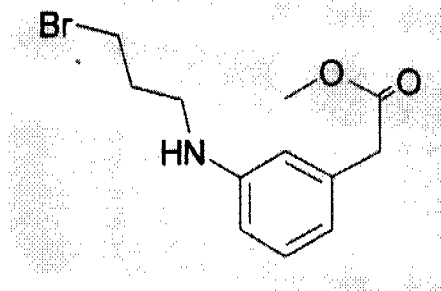
Ejemplo 2-42

Metil (3-{[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil] amino} fenil)acetato



5

(i) Metil{3-[(3-bromopropil)amino]fenil}acetato

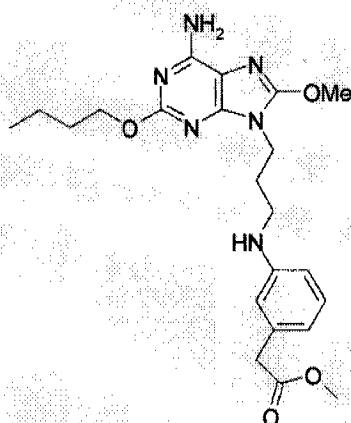


Usando 1,3-dibromopropano (1.7 mL) y metil 3-aminofenol acetato (280mg), de la misma manera como en el ejemplo 2-41 etapa (i) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 200mg (70%).

10

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.15-7.11 (1H, m), 6.62 (1H, d), 6.52-6.5 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.56-3.48 (4H, m), 3.33 (2H, t), 2.15 (2H, quinteto).

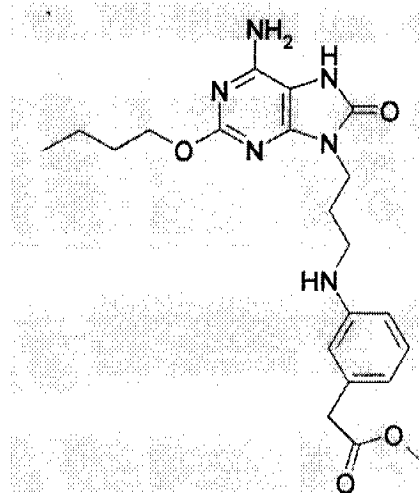
(ii) Metil(3-{[3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil] amino} fenil) acetato



Usando el compuesto obtenido en la etapa (i) (170mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (ii) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 220mg (87%); pf 129-130°C, MS APCI+ve 443 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 6.99 (1H, t), 6.44-6.38 (3H, m), 4.15 (2H, t), 4.02 (3H, s), 3.94 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, s), 2.96 (2H, t), 1.94 (2H, quinteto), 1.64 (2H, quinteto), 1.39 (2H, sexteto), 0.91 (3H, t).

(iii) Metil(3-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil] amino} fenil)acetato



Usando el compuesto obtenido en la etapa (ii), de la misma manera que en el ejemplo 2-41 en la etapa (iii) se hizo para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 63mg (31%); pf 208-209°C, MS

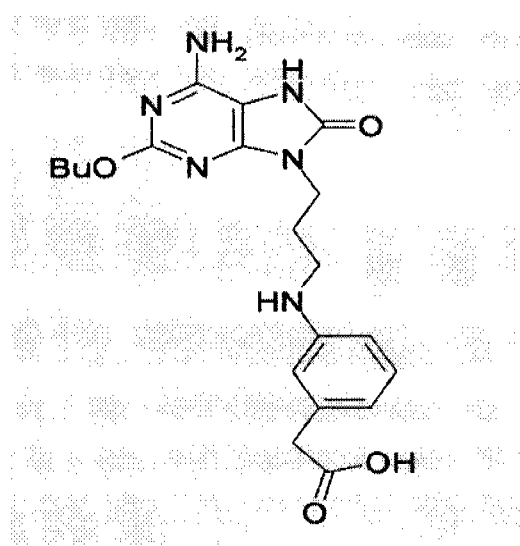
APCI+ve 429 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 6.98 (1H, t), 6.46-6.35 (5H, m), 5.61 (1H, t), 4.13 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.00 (2H, q), 1.90 (2H, quinteto), 1.63 (2H, quinteto), 1.38 (2H, sexteto), 0.91 (3H, t).

5

Ejemplo 2-43

Ácido (3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-il) propil] amino) fenil) acético.



10

El compuesto obtenido en el ejemplo 2-42 (70mg) se disolvió en metanol (5ml) y se añadió a ella una solución de hidróxido de litio (45mg) en agua (5ml). De la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 14mg (21%); pf 247°C, MS APCI-ve 413 (M-H).

15

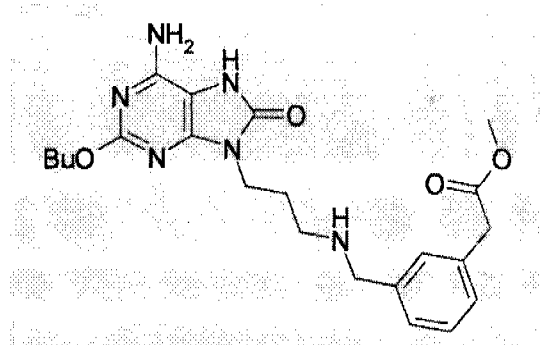
^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.85 (1H, t), 6.73-6.45 (2H, brs), 6.35 (2H, d), 6.28 (1H, d), 5.42 (1H, t), 4.11 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.08 (2H, s), 2.99-2.88 (2H, m), 1.92-1.80 (2H, m), 1.63 (2H, quinteto), 1.39 (2H, sexteto), 0.92 (3H, t).

20

Ejemplo 2-44

Metil[3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil] amino) amino]

metil)fenil]acetato.

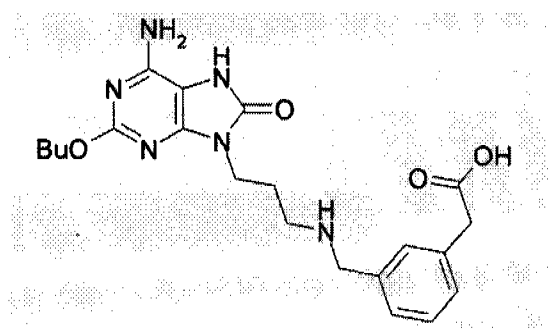


Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-7 etapa (i) (180mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 55mg (32%); MS APCI+ve 443 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.29 (4H, rn), 7.19 (1H, d), 6.58 (2H, s), 6.53 (3H, s), 4.13 (2H, t), 3.85 (2H, s), 3.73 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.69 (2H, t), 1.90 (2H, quinteto), 1.63 (2H, quinteto), 1.38 (2H, sexteto), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-45

Ácido ([3-([3- (6- amino- 2 - butoxi-8- metoxi-9 *H*- purin -9-il) propil] amino} metil) fenil] acético.

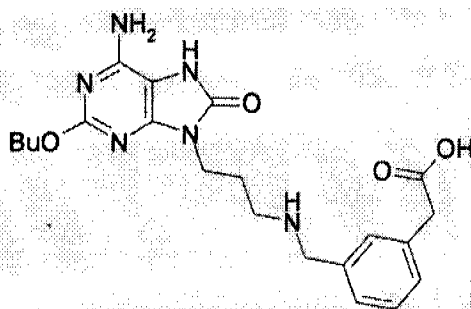


Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-44 (30 mg), de la misma manera como en el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado. Rendimiento: 26mg (89%); MS APCI+ve 429(M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, d), 4.42 (2H, t), 4.08 (2H, s), 3.83 (2H, t), 3.58 (2H, s), 2.95 (2H, t), 2.16-2.05 (2H, m), 1.73 (2H, quinteto), 1.42 (2H, sexteto), 0.94 (3H, t).

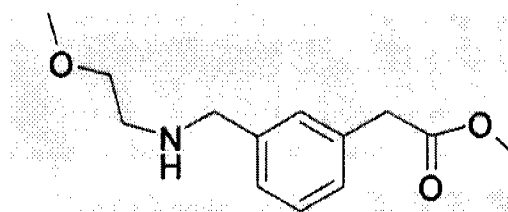
Ejemplo 2-46

Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acetato.



5

(i) Metil (3-[[[2-(2-metoxietil) amino] metil]fenil)acetato oxalato



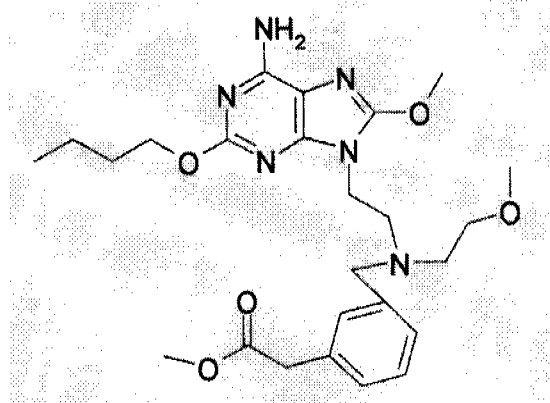
Con agitación a 0°C, a (2-metoxietil) amina (2.5ml) se le adicionó metil [3-(bromometil) fenil]acetato (0.5g) y la mezcla se agitó por 5 minutos. El producto resultante se purificó por cromatografía de columna. (diclorometano: amoníaco 7N-metanol, 9:1), y se adicionó ácido oxálico 1N en etanol a él para dar un compuesto como un mono-oxalato. Rendimiento: 630mg (93%).

¹H NMR δ (DMSO d6) 7.42-7.27 (4H, m), 4.11 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.05 (2H, t).

(ii) Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-yl)etil](2-metoxietil) amino]metil]fenil)acetato.

10

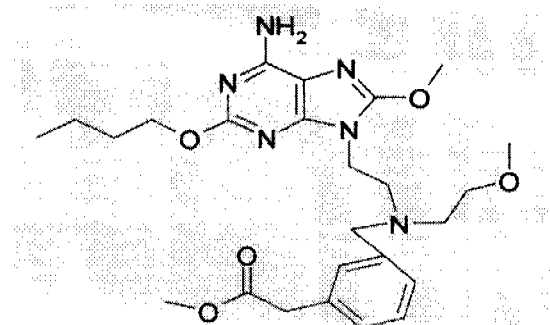
15



Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) (571 mg), el compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (i) (300mg) y carbonato de potasio (730mg) en dimetilformamida (4ml) se agitó a 55°C durante 4 días. El producto resultante se enfrió, se filtró y el filtrado se purificó por RPHPLC par dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 140mg (32%); MS APCI+ve 501 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.17-7.06 (2H, m), 6.98 (2H, d), 6.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 4.19 (2H, t), 4.01-3.96 (5H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.38 (2H, t), 3.26 (3H, s), 2.86 (2H, t), 2.73 (2H, t), 1.72 (2H, quinteto), 1.48 (2H, sexteto), 0.95 (3H, t).

(iii) Metil3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl)etil](2-metoxietil)amino]metil]fenil)acetato.



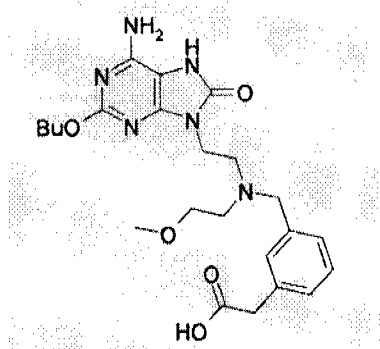
Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (130mg), y la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 120mg (95%); MS APCI+ve 487 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.80 (1H, s), 7.15-7.10 (2H, m), 7.07-7.00 (2H, m), 6.36 (2H, s), 4.05 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.30

(2H, s), 3.14 (3H, s), 2.76 (2H, t), 2.60 (2H, t), 1.59 (2H, quinteto), 1.35 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t)

Ejemplo 2-47

5 Ácido (3-{[2- (6-amino-2- butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil](2-metoxietil) amino] metil}fenil)acético.



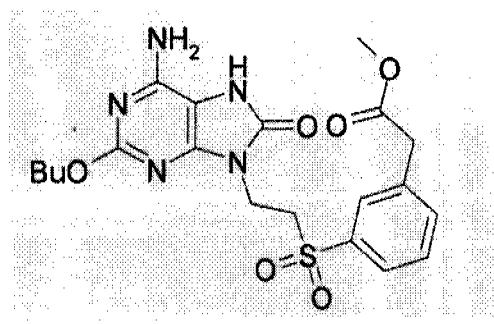
10 Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-46 (40mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado. Rendimiento: 35mg (90%); MS APCI+ve 473 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d6) 7.08 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.89-6.81 (2H, m), 6.64 (2H, s), 4.10 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.31 (2H, t), 3.23 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.74 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.62 (2H, quinteto), 1.38 (2H, sexteto), 0.91 (3H, t).

15

Ejemplo 2-48

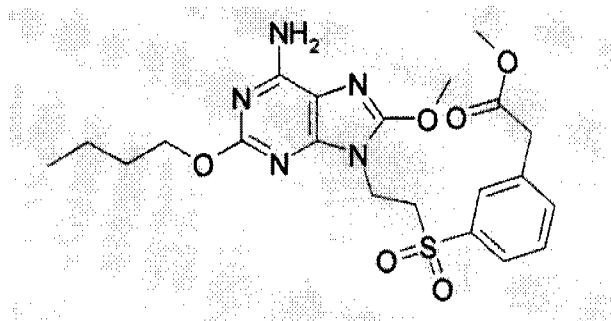
Metil (3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il) etil]sulfonil} fenil) acetato.



20

(i) Metil(3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-

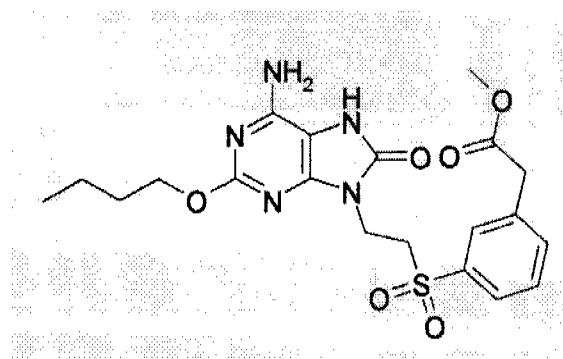
il)etil]sulfonil}fenil) acetato.



El compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (ii) (200mg) se
 5 disolvió en agua (15 ml), se agregaron juntos acetona (20 ml), y Oxone® (610
 mg) con suficiente carbonato de sodio para mantener condiciones básicas y se
 agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A la solución de la reacción se
 le adicionó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y
 el residuo se purificaron por RPHPLC para dar un compuesto titulado como un
 10 sólido incoloro. Rendimiento: 90mg (42%); MS APCI+ve 478 (M+H).

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.64-7.61 (1H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.50-7.47-(1H, m),
 7.40 (1H, t), 4.32 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.09 (3H, s), 3.91 (2H, t), 3.69 (3H, s),
 3.67 (2H, s), 1.76 (2H, quinteto), 1.51 (2H, sexteto), 1.00 (3H, t).

15 (i) Metil (3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] sulfonil}
 fenil) acetato.



Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (80mg), de la misma
 manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el compuesto
 20 titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 30mg (38%); pf 246-247°C, MS

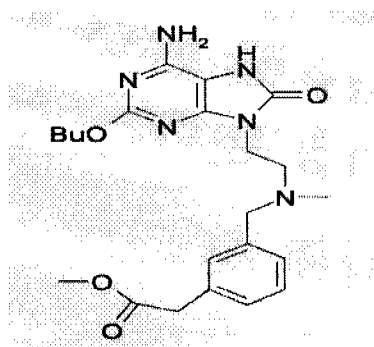
APCI +ve 464 (M + H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.78 (1H, s), 7.77-7.73 (2H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, t), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.82 (2H, t), 3.78 (2H, s), 3.63 (3H, s), 1.65 (2H, quinteto), 1.40 (2H, sexteto), 0.93 (3H, t).

5

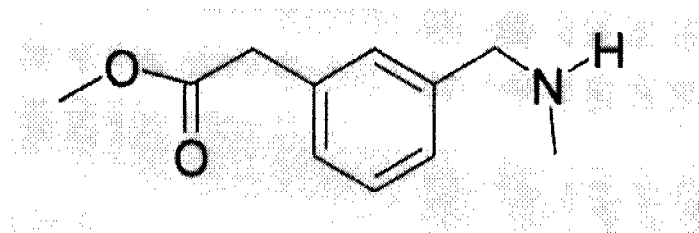
Ejemplo 2-49

Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil] (metil) amino] metil]fenil)acetato



10

(i) Metil {3-[(metilamino)metil]fenil}acetato oxalato



15

A la solución acuosa de metil amina 40% (10 mL) se adicionó metil 3-(bromometil) fenil] acetato (3g). La mezcla se agitó durante 0.5 horas, Se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100ml) y ácido acético (10ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora en presencia de un catalizador 10% paladio-carbono en una atmósfera de hidrógeno, y luego el catalizador se removió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y al residuo se le hizo reparto entre ácido clorhídrico 2N y acetato de etilo. Después de recoger la capa acuosa, se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para dar un aceite

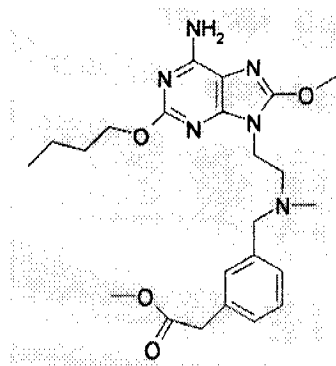
20

(1g). Al aceite obtenido, en etanol (5ml) se le adicionó ácido oxálico(467) para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 1.3g (37%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.41-7.28 (4H, m), 4.09 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.62 (3H, s), 2.54 (3H, s).

5

(ii) Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil] (metil) amino] metil}fenil) acetato



10

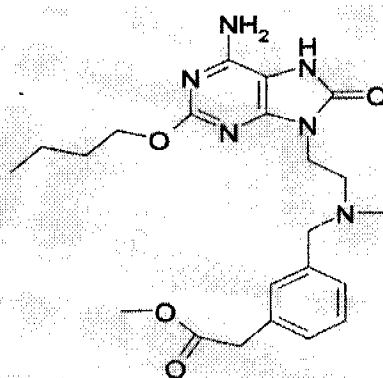
Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (500mg) y el compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (i) (300mg), se condujo de la misma manera como en el ejemplo 2-46 etapa(ii) para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 130mg (33%); MS APCI+ve 457 (M+H).

15

^1H NMR δ (CD_3OD) 7.11-7.01 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 4.16 (2H, t), 4.06-3.99 (5H, m), 3.64 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.68 (2H, t), 2.33 (3H, s), 1.68 (2H, quinteto), 1.44 (2H, sexteto), 0.95 (3H, t).

(iii) Metil(3-[[[2-(6-amino-2- butoxi-8-oxo-7 ,8-dihidro-9*H*-purin-9-il) etil) (metil) amino]metil}fenil)acetato.

20

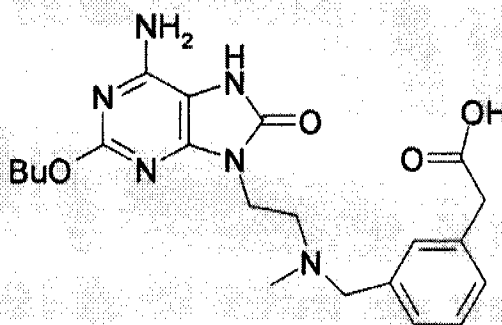


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (125mg), de la misma manera que en el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el compuesto titulado como una crema sólida coloreada. Rendimiento: 85mg (97%); MS APCI+ve 443 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.84 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.03-6.96 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.63 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.59 (2H, quinteto), 1.34 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-50

Ácido (3-{[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (metil) amino] metil}fenil)acético.

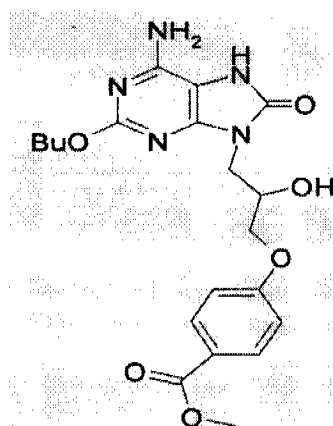


Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-49 (60mg), se condujo de la misma manera a la del ejemplo 2-12 para dar el compuesto titulado como un sólido. Rendimiento: 35mg (60%); pf 164-166°C, MS APCI-ve 427 (M-H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.90 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.45 (4H, d), 2.64 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.59 (2H, quinteto), 1.34 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

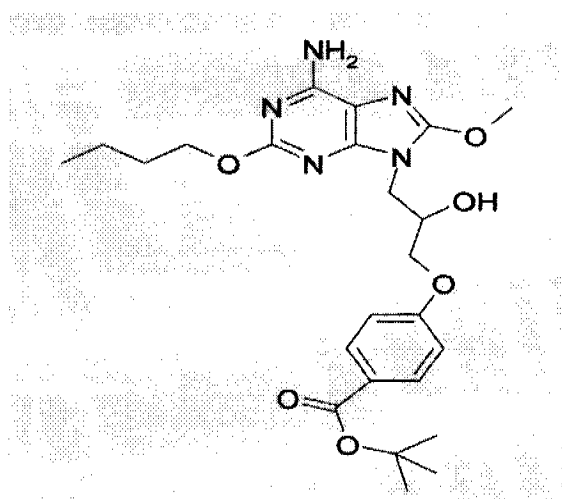
5 Ejemplo 2-51

Metil 4-[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-2-hidroxipropoxi] benzoato.



10

(i) *ter*-Butil 4-[3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)-2hidroxipropoxi] benzoato.

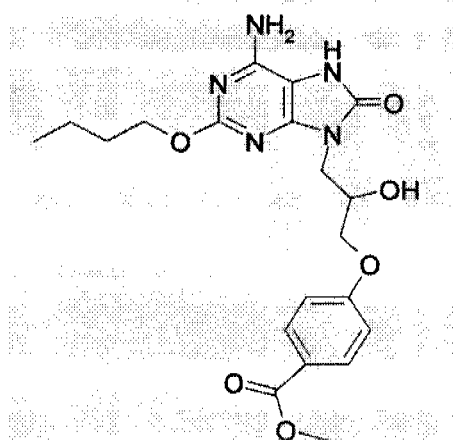


15

Una suspension del compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (v) (330mg), *ter*-butil4-(oxilan-2-ilmetoxi)benzoato (256mg) y carbonato de potasio (365mg) en 2-metilpropano-2-ol (2.5ml) se calentó a 50°C durante 24

horas. La mezcla se enfrió y se hizo reparto entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo:isohexano, 8: 2) para dar el compuesto titulado como un aceite incoloro. Rendimiento: 260mg (62%); pureza cerca de 80%, MS APCI+ve 488 (M+H).

(ii) Metil 4-[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-il)-2-hidroxiopropoxi] benzoato.

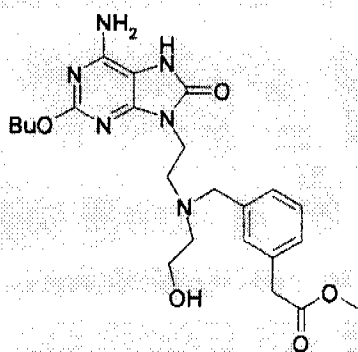


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa(i) (260mg), se condujo de la misma manera que el ejemplo 2-41 etapa(iii) para dar el compuesto titulado, como un sólido. Rendimiento: 35mg (15%); MS APCI+ve 432 (M+H).

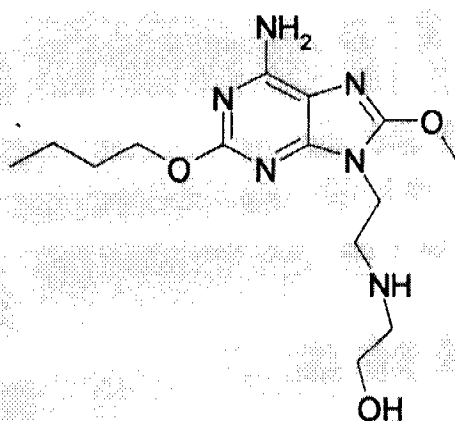
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.88 (1H, s), 7.88 (2H, d), 6.96 (2H, d), 6.40 (2H, s), 5.39 (1H, d), 4.36-4.21 (1H, m), 4.10-3.95 (4H, m), 3.82 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.57 (2H, quinteto), 1.34 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-52

Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato.



(i) 2-[[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil]amino}ethanol.

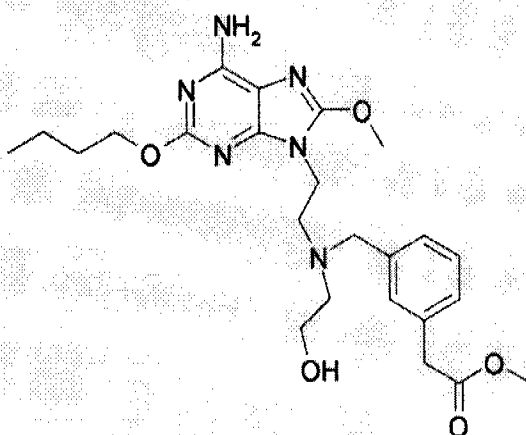


Al compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (i) (300mg) en acetonitrilo (5ml) se adicionó 2-aminoetanol (265mg) y se calentó a 70°C por 24 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: amoníaco 7N-metanol 95: 5) para dar el compuesto titulado. Rendimiento: 295mg (100%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 5.20 (2H, s), 4.27 (2H, t), 4.11 (3H, s), 4.05 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.03 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.81-1.69 (2H, m), 1.49 (2H, sexteto), 0.96 (3H, t).

(ii) Metil(3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)etil]amino] metil} fenil)acetato. (2-hidroxietil)

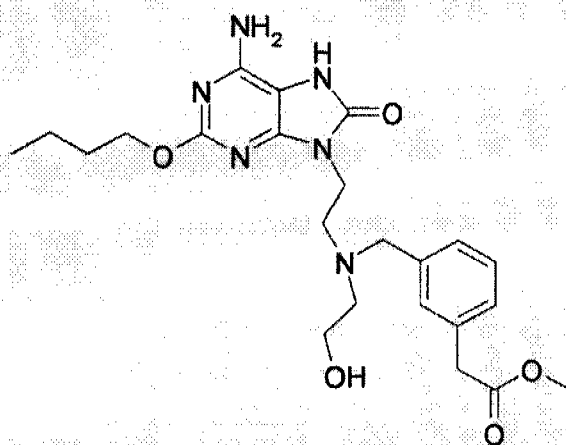
110



Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) (270mg), metil [3-(bromometil)fenil]acetato (245mg) y carbonato de potasio (140mg) en acetonitrilo (3ml) se siguió a temperatura ambiente durante 24 horas. Al producto resultante se le adicionó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: 7N amoníaco-metanol, 95:5) para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento 170mg (42%); MS APCI+ve 487(M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.11-7.04 (2H, m), 6.88-6.82 (2H, m), 5.16 (2H, s), 4.24 (2H, t), 3.98 (3H, s), 3.95 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.62-3.56 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.33-3.27 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.74 (2H, t), 1.75 (2H, quinteto), 1.48 (2H, sexteto), 0.96 (3H, t).

(iii) Metil(3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato.

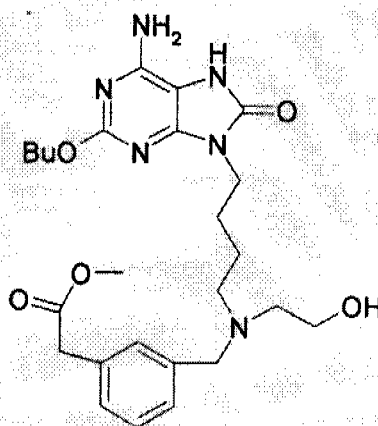


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (170mg), se condujo de la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro. Rendimiento: 150mg (91%); MS APCI+ 473+ve (M+H).

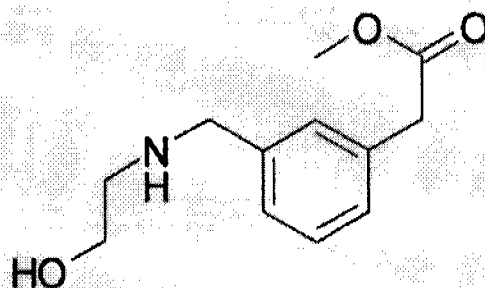
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.81 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.03-6.98 (3H, m), 6.36 (2H, s), 4.34 (1H, t), 4.05 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.39 (2H, q), 2.73, (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.58 (2H, quinteto), 1.35 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-53

Metil (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-hidroxietil)amino]metil]fenil)acetato oxalato.



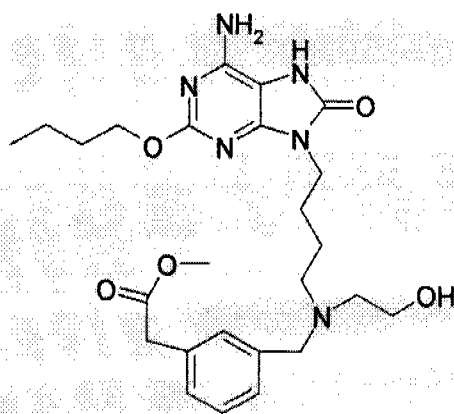
(i) Metil (3-[[[2-hidroxietil] amino]metil]fenil)acetato oxalato



Utilizando 2-aminoetanol (2.5ml), se condujo de la misma manera que en el ejemplo 2-46 etapa (i) para dar el compuesto titulado como un sólido incoloro
 Rendimiento: 250mg (39%).

^1H NMR (DMSO d_6) 7.43-7.27 (4H, m), 4.13 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.65 (2H, t), 3.62 (3H, s), 2.94 (2H, t).

(ii) Metil(3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hidroxi-
 etil)amino]metil]fenil)acetato fumarato



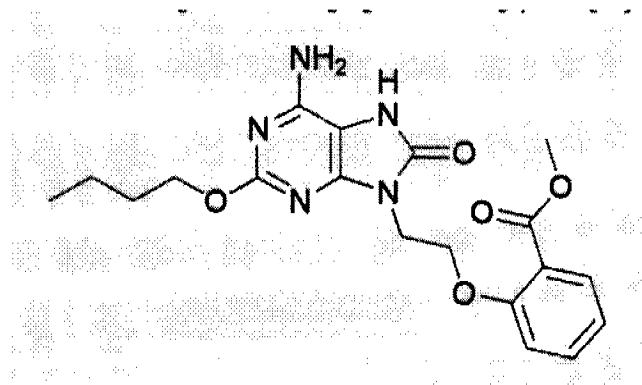
Una suspension del compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (200mg), el compuesto obtenido en la etapa (i) (170mg) y carbonato de potasio (300mg) en dimetilformamida (5ml) se agitó a 70°C toda la noche, y al producto resultante se le adicionó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó y concentró a presión reducida. El residuo se disolvió

en metanol (10ml) y se adicionó ácido clorhídrico 4N-dioxano (5ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Luego el producto resultante se convirtió en fumarato utilizando ácido fumárico 1N en etanol para dar el compuesto titulado. Rendimiento: 19mg (6%); MS APCI+ 501ve (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 7.25-7.09 (4H, m), 6.61 (2H, s), 6.39 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.65-3.61 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.44 (2H, t), 2.49-2.45 (2H, m), 1.63 (4H, quinteto), 1.45-1.32 (4H, m), 0.90 (3H, t).

Ejemplo 3

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina.



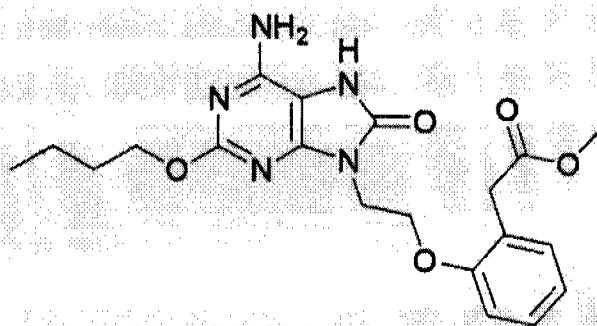
El compuesto titulado se obtuvo de la misma manera que para el ejemplo

1

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.91 (1H, brs), 7.55 (1H, dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.35 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.61 (3H, s), 1.64-1.58 (2H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 4

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil]adenina

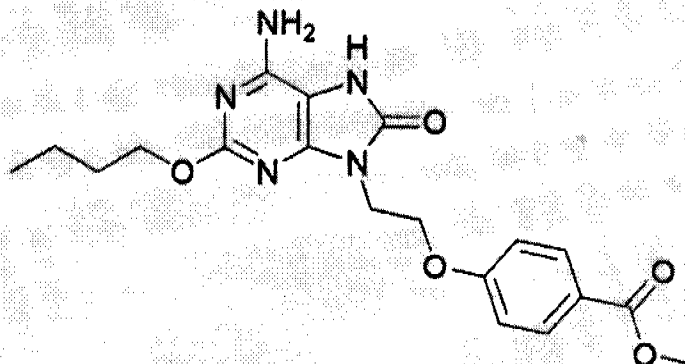


El compuesto titulado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (1H, brs), 7.19 (1H, dt, $J = 1.7, 8.1$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.23 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.46 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 5

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina

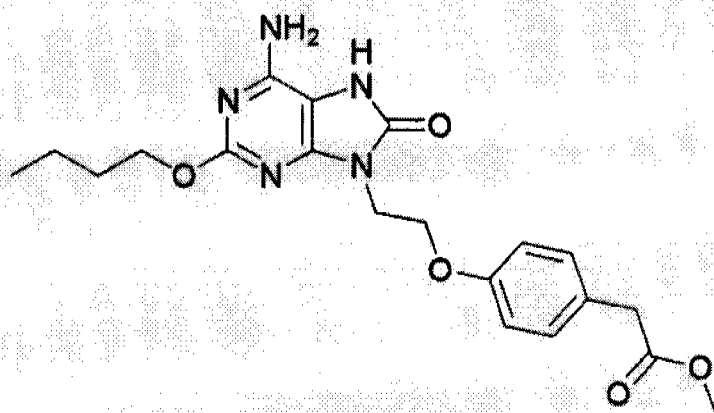


El compuesto titulado se obtuvo por el mismo método del ejemplo 1

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.78 (1H, brs), 7.87 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.37 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.08-4.02 (4H, m), 3.80 (2H, s), 1.63-1.58 (2H, m), 1.35-1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 6

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxycarbonilmetilfenoxi)etil]adenina

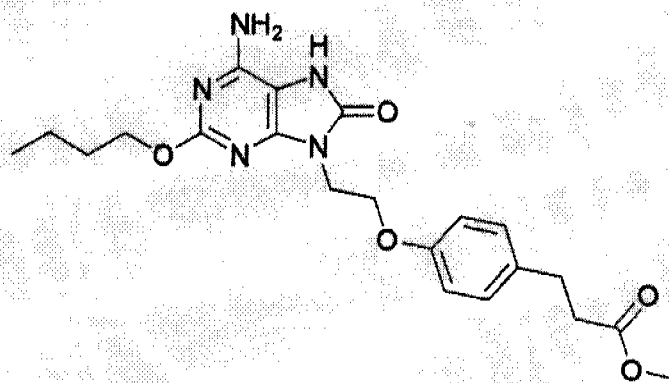


El compuesto titulado se obtuvo por el mismo método del ejemplo 1

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.42 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.57 (2H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.39- 1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 7

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-metoxycarboniletil) fenoxi]etil]adenina



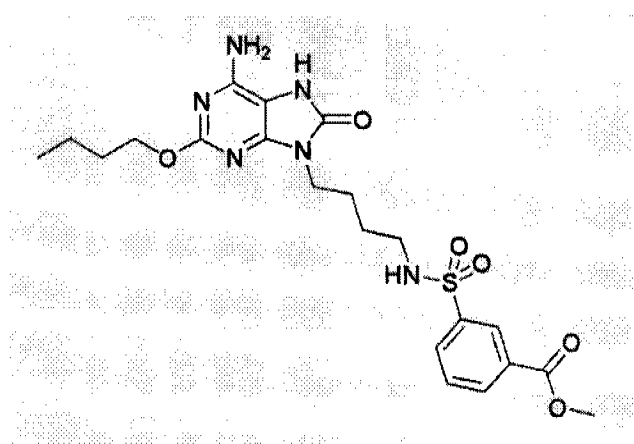
A 2-butoxi-8- bromo-9-[2 - [4-(2-cianoetil)fenoxi]etil]adenine (948mg, 2.1mmol) obtenidos en el ejemplo de referencia 16 se le adicionó agua(20ml) e hidróxido de potasio 5N (20ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante 6 horas. El producto resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado, y luego el sólido precipitado se separó por filtración. Se adicionaron a él metanol (25ml) y ácido sulfúrico (400μl), seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. La

solución de la reacción se neutralizó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se colectó por filtración para dar 750mg (1.7 mmol) del compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (1H, brs), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.67 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.55 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.64-1.59 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

10 Ejemplo 8

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilbencenulfonamida) butil] adenina.



15

A 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxycarbonilbencenulfonamida) butil]adenina (64mg, 0.13mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 22 se adicionó metanol (10ml) y ácido sulfurico (300 μ L), y la mezcla se agitó a 85°C por 3 horas. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua y el precipitado sólido se separó por filtración para dar 54mg (0.11 mmol) del compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 87%.

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 8.17 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9$ Hz), 8.01 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9$), 7.78 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.77 (2H,

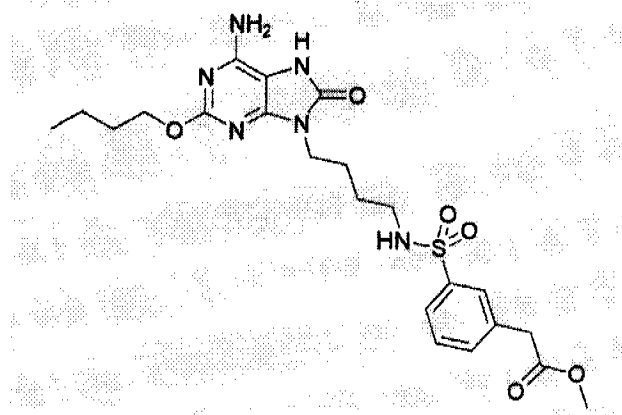
165

dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.64-1.59 (4H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.33-1.28 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 9

5

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina



10 A (100mg, 0.2 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxycarbonilmetilbencenosulfonamida) butil* adenina obtenido en el Ejemplo de Comparación 9 se agrego metanol (15mL) y acido sulfurico (200 μ L) y la mezcla se agitó a 80°C por 3 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de amoníaco y luego se adiciono agua. El sólido precipitado se separo por filtración para dar 89 mg (0.2 mmol) del compuesto título, como un sólido blanco. Rendimiento: 91%.

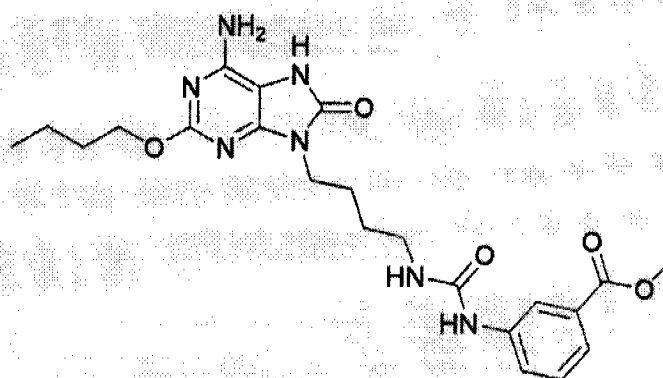
15

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 6.40 (2H, brs), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.65-1.58 (4H, m), 1.40-1.34 (2H, m), 1.36-1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

20

Ejemplo 10

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina.



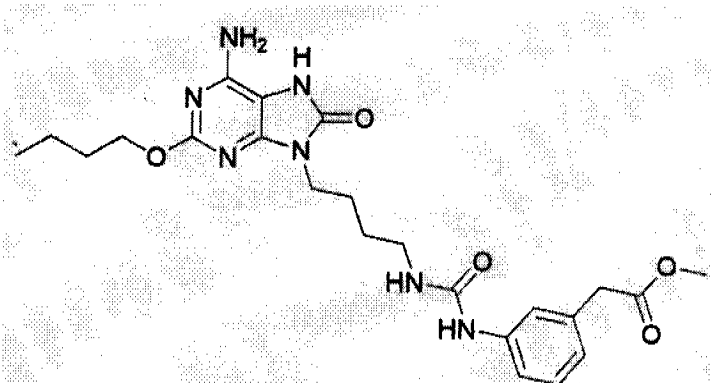
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo 8.

5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 1, 5, 2.2$ Hz), 7.56 (1H, ddd, $J = 1, 0, 2.2, 8.2$ Hz), 7.47 (1H, ddd, $J = 1.0, 1.5, 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 8.2$ Hz), 6.40 (2H, brs), 6.17 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.10 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.69-1.63 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

10

Ejemplo 11

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-metoxicarbonilmetilfenilaminocarbonil amino)butil] adenina



15

A una solución de (300 mg, 0.66 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 en cloroformo (7mL) fueron agregados bajo enfriamiento con hielo trietilamina (1.08mL, 7.86mmol) y cloruro de tionilo (143 μL , 3.94 mmol), y la mezcla se agitó por 5 minutos.

Sobre esta se agrego bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF 10 mL, y se agrego cianuro de sodio 96mg (2.0 mmol) a temperatura ambiente seguido por agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción se agrego cloruro de amonio saturado, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le agrego agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. A los residuos se les agrego metanol (5mL) e hidróxido de potasio 5N 5 mL seguido por agitación a 90°C por 6.5 horas. El producto resultante se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró a presión reducida. A los residuos se les adicionó metanol (20 mL) y la mezcla se concentró con ácido sulfúrico (0.3mL) seguida por agitación a 90°C por 2 horas. Después del enfriamiento, el producto resultante se neutralizó con una solución acuosa de amoníaco, y el precipitado sólido se separó por filtración para dar 140mg (0.29 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 44%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.08 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.68-1.60 (4H, m), 1.40-1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 12

Interferón que induce la actividad de células del vaso de rata (in vitro).

Se retiró el vaso de ratas CD(SD)IGS (machos; 8-10 semanas de edad). Una suspensión de células del vaso de 1×10^7 células/mL se preparó utilizando un caldo de suero MEN, y cada 0.1mL de este se colocó en una microplaca de pozos de 96 pozos. La muestra de ensayo se diluyó con el caldo (que contenía 0.2% de DMSO) y cada 0.1 mL se colocó en el pozo y se incubó con 5% de CO_2 en una incubadora a 37°C por 24 horas.

5 El caldo de cultivo se centrifugó para dar un sobrenadante de la incubación. La actividad del interferon en el sobrenadante del caldo se midió cuantitativamente por el metodo de bio-ensayo mejorado parcialmente descrito en A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7. Principalmente después se cultivaron fibroblastos de raton L929 en 4×10^4 10 células/50µL en una placa de cultivo de 96 pozos por 7 horas, a esta se le agregó 50µL de sobrenadante del cultivo diluido y la mezcla otra vez se cultivo por 17 horas. Después de cultivar el caldo se removio de cada pozo, se agregaron a cada uno 100µL de virus de estomatitis vesicular a cada pozo y se confirmó el efecto de la desnaturalizacion celular 44 15 horas después de la infección por el virus con la coploración del rojo neutrol. En la tabla 30, se muestra una actividad que induce al interferon (concentración efectiva mínima) para cada compuesto.

Tabla 30

Compuesto	Concentración minima efectiva (nM)	Compuesto	Concentración minima efectiva (nM)
Ejemplo 1	0.3	Ejemplo de comparación 1	10
Ejemplo 2	3	Ejemplo de comparación 2	30
Ejemplo 3	1	Ejemplo de comparación 3	100
Ejemplo 4	1	Ejemplo de comparación 4	100
Ejemplo 6	10	Ejemplo de comparación 6	100
Ejemplo 8	3	Ejemplo de comparación 8	100
Ejemplo 9	3	Ejemplo de comparación 9	300
Ejemplo 10	1	Ejemplo de comparación 10	300
Ejemplo 11	10	Ejemplo de comparación 11	100

Ejemplo 13

Ensayo de estabilidad metabólica utilizando plasma humano.

El plasma se preparó a partir de sangre humana fresca y el compuesto de prueba (que contenía 1% de DMSO) se agregó sobre ésta para una concentración final 1µM.

20 Después de que se produjo una reacción metabólica por la estearasa del plasma a 37°C por 15 minutos, el compuesto de ensayo se extrajo con acetato de etilo, y se analizó

cuantitativamente por HPLC en fase inversa. La estabilidad metabólica del compuesto de ensayo se muestra por la cantidad residual en (%) de la concentración de pre-metabolización como 100%. Los resultados se muestran en la tabla 31.

5 **Tabla 31**

Compuesto	Tasa Residual (%)
Ejemplo 2	1.4
Ejemplo 9	< 1.0

Ejemplo 14

Ensayo de estabilidad metabólica sobre un hígado S9 de rata.

10 La reacción se hizo utilizando hígado S9 de rata en una placa de 96 pozos utilizando un mecanismo de tamizado de Tecan Company. La solución S9 se preparó adicionando 250 mM Kpi (pH 7.4) 20mL y agua desionizada 20 mL a 10 mL de hígado S9 de rata, una solución Co-factor se preparó disolviendo 220 mg de NADPH en agua desionizada 40.5mL (6mM final) y una solución IS (Estándar Interno) se preparó

15 adicionando la solución IS (solución 1mM de DMSO) 300µL a 30mL de acetonitrilo (100 veces diluida). El compuesto de ensayo (solución 1µM en DMSO) se disolvió en una incubadora a 37°C después se pasaron a cada pozo 35µL en una placa de 96 pozos (24 muestras/por placa), placas (placas de muestra, placas de 96 pozos para dilución, cada placa de pozo profundo para la reacción y la recuperación, placas para la extracción de

20 una fase sólida) y reactivos (solución S9, solución Co-factor, solución IS (estándar Interno), solución de parada, acetonitrilo para eluir) se colocaron en la posición específica en el puesto del mecanismo y se inició la reacción (la concentración de los compuestos de ensayo fue 1µM). La incubación se hizo bajo agitación a 37°C, la fase sólida se extrajo (al mismo tiempo se agrego el estándar interno para análisis). A las muestras recuperadas

25 2µL por pozo se agregaron 50µL de acetonitrilo por cada pozo, y en 2 placas de pozo profundo FALCON se colocaron 100µL por pozo de la solución por pozo. Para someter al análisis LC/MS, se hizo la cromatografía del compuesto de ensayo y del estándar interno

y se calculó el área pico. Y luego, se calculo la estabilidad (tasa residual después de la reacción). Los resultados se muestran en la Tabla 32.

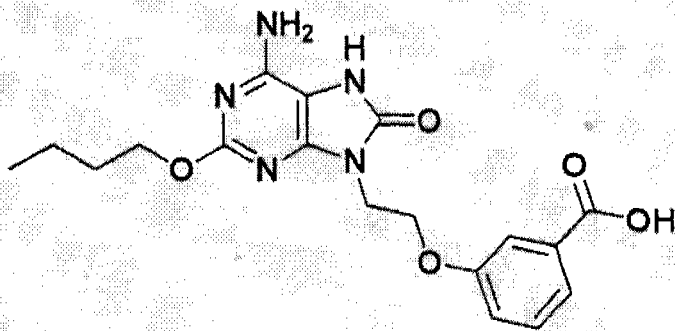
Tabla 32

5

Compuesto	Tasa residual (%)
Ejemplo 1	0
Ejemplo 2	1
Ejemplo 3	0
Ejemplo 4	0
Ejemplo 5	0
Ejemplo 6	0
Ejemplo 7	0
Ejemplo 8	0
Ejemplo 9	0
Ejemplo 10	1

Ejemplo de Comparación 1.

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilfenoxi)etil] adenina



10

A (50 mg, 0.12 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo 1 se agrego metanol (2.5 mL) e hidróxido de potasio 2.5N (5 mL), y la mezcla se agitó a 85°C por 4.5 horas. Después de enfriar se agregó agua y el producto resultante se ajustó a pH 5 por adición de acido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se separaron por filtración para dar 49 mg (0.12 mmol) del compuesto titulo como un sólido blanco. Rendimiento: 100%.

15

465

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 15,673
 FECHA : FEBRERO 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 NIT: 800176089-2
 RECIBO OFICIAL DE CAJA N° 07-15.673
 FECHA: 21/02/2007
 VALOR: 1.937.000,00
 MONEDA: PESOS
 MONEDA: PESOS

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51028179	21/02/2007	1,937,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
TOTAL :			\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06

096757

402

20-10-19

COMPUESTO 8-OXOADENINA 9-SUSTITUIDO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de adenina novedoso útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades virales, enfermedades alérgicas, etc.

ANTECEDENTES DEL ARTE

El interferón es una proteína endógena que tiene un papel importante en el sistema inmune de los mamíferos, y no solamente tiene una función parcial en un mecanismo de defensa no específico en un cuerpo viviente sino que también participa fuertemente en un mecanismo de defensa específico de éste. Realmente, el interferón ha sido utilizado como un agente para tratar enfermedades virales tales como la hepatitis B y la hepatitis C en un campo clínico. Un compuesto orgánico de bajo peso molecular (un agente que induce al interferón) el cual induce la biosíntesis de dicho interferón ha sido desarrollado como la terapia de interferón de generación próxima, incluyendo un derivado imidazoquinolina (referido en la patente del documento 1) y un derivado adenina (referido en la patente de los documentos 2 y 3) y un derivado imidazoquinolina, Imiquimod ha sido utilizado como un agente antiviral externo para tumores genitales en el campo clínico.

De otro lado, las células T que tienen una función central en una respuesta inmune en cuerpos vivos se clasifican en dos grupos, las células Th1 y las células Th2, y en un cuerpo vivo de un paciente que sufre de una enfermedad alérgica se excreta una cantidad en exceso de citoquinas tales como interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5) desde las células Th-2, y así un compuesto que suprime la respuesta inmune de las células Th2 se puede esperar que sea un agente para tratar enfermedades alérgicas.

Los derivados imidazoquinolina y los derivados adenina anteriores han sido conocidos por mostrar una actividad supresora de la producción de interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5) así como también una actividad inductora del interferón, y realmente se ha conocido que es efectiva para la enfermedad alérgica también en un animal modelo.

Sin embargo hay miedo a que los efectos adversos sistémicos basados en la actividad inductora del interferón sean un problema para utilizar tales derivados como un agente antialérgico.

[Documento 1 Patente] Patente US 4,689,338

5 [Documento 2 Patente] WO 98/01448

[Documento 3 Patente] WO 99/28321

DIVULGACION DE LA INVENCION

10 El problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar un compuesto 8-oxoadenina novedoso útil como un inmuno-modulador y un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades virales y cánceres que comprende dicho compuesto como un ingrediente efectivo.

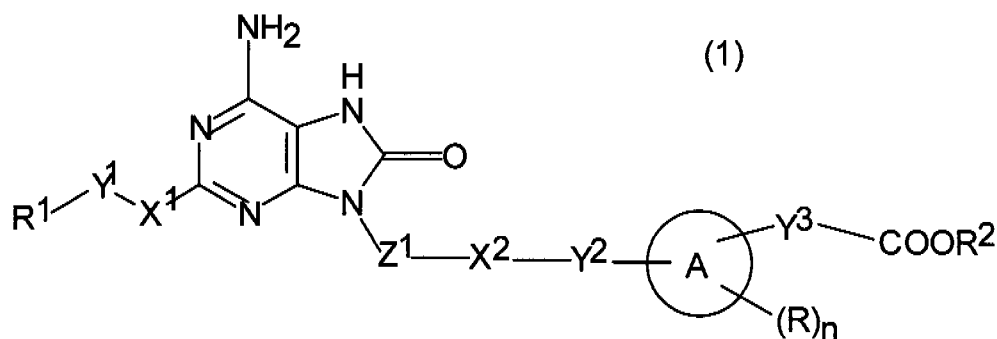
15 Los presentes inventores han hecho estudios extensivos para obtener un inmuno-modulador útil como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas tales como el asma, enfermedades virales y cánceres para encontrar el compuesto 8-oxoadenina de la presente invención. Principalmente, el compuesto de la presente invención es un inmuno-modulador que tiene un efecto de inmuno-activación tal como una actividad inductora de interferón y también tiene una actividad supresora de la producción de citoquinas tales como IL-4 e IL-5 originadas a partir de la células Th2, y por lo tanto es
20 efectivo como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades virales y cánceres.

La presente invención se ha completado sobre la base de los anteriores hallazgos.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

25 Principalmente, la presente invención es como sigue:

[1] Un compuesto 8-oxoadenina mostrado por la Formula (1):



En donde el anillo A representa un anillo carboxílico aromático de 6-10 miembros o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros;

R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcóxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, o un grupo amino cíclico;

n representa un entero de 0-2, y cuando n es 2, los Rs pueden ser el mismo o diferente;

Z¹ representa un grupo alquileo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquileo sustituido o no sustituido;

X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁵CSNR⁶ (en los cuales R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido);

Y¹, Y² y Y³ representan cada uno independientemente un enlace sencillo o un grupo alquileo;

X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, o sus sales aceptables farmacéuticamente.

[2] El compuesto 8-oxoadenina como se describió anteriormente en [1], en donde el anillo A representa un anillo carboxílico aromático de 6-10 miembros o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre;

5 R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo hidroxialcoxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico, n es un
10 entero de 0-2, y cuando n es 2, los Rs pueden ser el mismo o diferente;

Z¹ representa un grupo alquilenos de 1-6 carbonos o un grupo cicloalquilenos de 3-8 carbonos, el cual esta opcionalmente sustituido por un grupo hidróxi;

X² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁵CSNR⁶ (en los cuales R⁵ y R⁶ son cada uno
15 independientemente un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1 a 6 carbonos y un grupo cicloalquilo de 3-8 carbonos sustituido o no sustituido; en donde los sustituyentes del grupo alquilo o del grupo cicloalquilo se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1 a 6 carbonos, un grupo carbóxi, un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos, un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo
20 tiene de 1-6 carbonos, un grupo amino cíclico, un grupo carbóxi y un grupo tetrazolil que puede estar sustituido por un grupo alquilo de 1-6 carbonos.);

Y¹, Y² y Y³ representan independientemente un enlace sencillo o un grupo alquilenos de 1 a 6 carbonos;

25 X¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO₂, NR⁴ (en donde R⁴ representa un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos (en donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquenilo y el grupo
30

alquinilo se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo acilóxi de 2-10 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, y un grupo amino cíclico.);

- 5 R¹ representa un átomo de hidrogeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi de 1 a 6 carbonos, un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo arilo sustituido o no sustituido de 6-10 carbonos, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno 0-4 átomos, oxígeno 0-2 átomos o azufre 0-2 átomos o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 carbonos, y

Dicho sustituyente en el grupo arilo, el grupo heteroarilo, y el grupo cicloalquilo se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo haloalquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonil de 2-5 carbonos, un grupo amino, un grupo alquilamino de 1-6 carbonos y un grupo dialquilamino en el que cada mitad alquilo tiene de 1-6 carbonos, y dicho grupo amino cíclico significa un grupo amino cíclico saturado de 4-7 miembros que contiene de 1-2 heteroátomos seleccionados de 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de oxígeno y 0-1 átomos de azufre, los cuales pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo óxo, un grupo alquilo de 1-6 carbonos, un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, un grupo alquilcarbonilo de 2-5 carbonos o un grupo alcóxicarbonilo de 2-5 carbonos, en la Formula (1), o su sal aceptable farmaceúticamente.

- [3] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceúticamente según se describió antes de las anteriores [1] o [2], en donde X² en la Formula (1) es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR⁵, SO₂, NR⁵SO₂ o NR⁵CONR⁶.

[4] El compuesto 8-oxoadenina o su sal farmaceúticamente aceptable como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [3], en donde Y³ en la Formula (1) es un enlace sencillo, metileno o etileno.

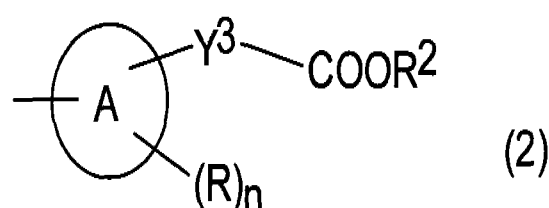
[5] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [4], en donde Z^1 en la Formula (1) es un grupo alquileo de cadena lineal de 1-6 carbonos el cual puede estar sustituido con un grupo hidróxi.

5 [6] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [5] en donde X^1 en la Formula (1) es un átomo de oxigeno o un átomo de azufre.

10 [7] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [6] en donde Y^1 en la Fórmula (1) es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1-6 carbonos.

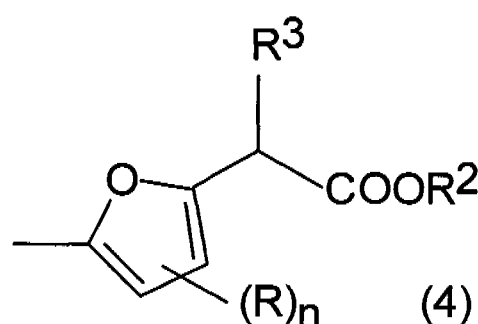
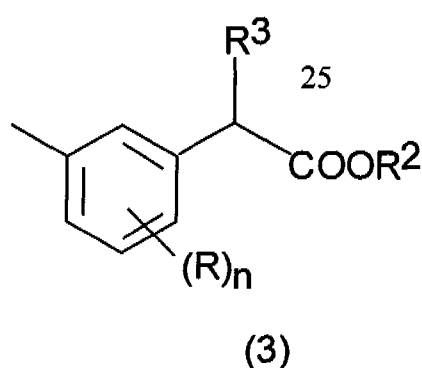
[8] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [7], en donde R^1 en la Formula (1) es un átomo de hidrogeno, un grupo alcocarbonil, un grupo hidróxi, o un grupo alcóxi.

15 [9] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [8] en donde un grupo mostrado por la Formula (2) está en la Formula (1).



20

En donde el anillo A, R, n, Y^3 y R^2 tienen el mismo significado que en la Formula (1), es un grupo mostrado por la Formula (3) o la Formula (4):



En donde R, n, y R² tienen el mismo significado que en la Formula (1), y R³ es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo.

[10] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió antes en [9], en donde R² es un grupo metilo o un grupo alquilo de 2-6 átomos de carbono sustituido por un grupo de alquilamino o un grupo amino cíclico.

[11] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se describió antes en [9] o [10], en donde R³ es un átomo de hidrogeno.

[12] Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

[13] Un inmuno-modulador, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrita en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

[14] Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres o enfermedades alérgicas, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

[15] Un medicamento para administración tópica que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

[16] El uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un medicamento.

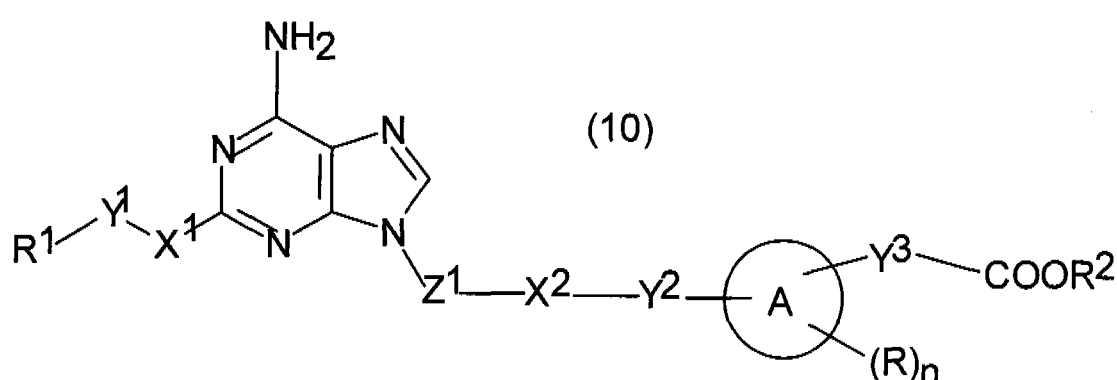
[17] El uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] para fabricar un inmuno-modulador.

[18] Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] para fabricar un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas.

[19] Un método para modular la respuesta inmune que comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11].

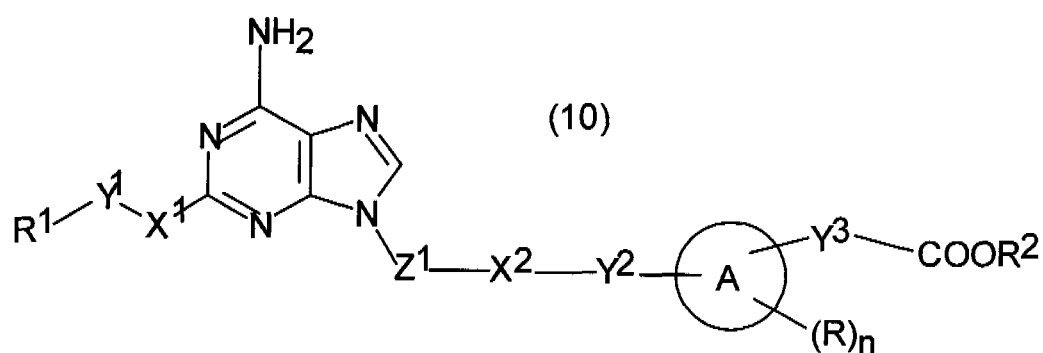
[20] Un método para tratar o prevenir enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas en cual comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11].

5 [21] Un proceso para preparar el compuesto 8-oxoadenina como se describe en cualquiera de las anteriores [1] – [11] que comprende bromar un compuesto mostrado por la Formula (10):



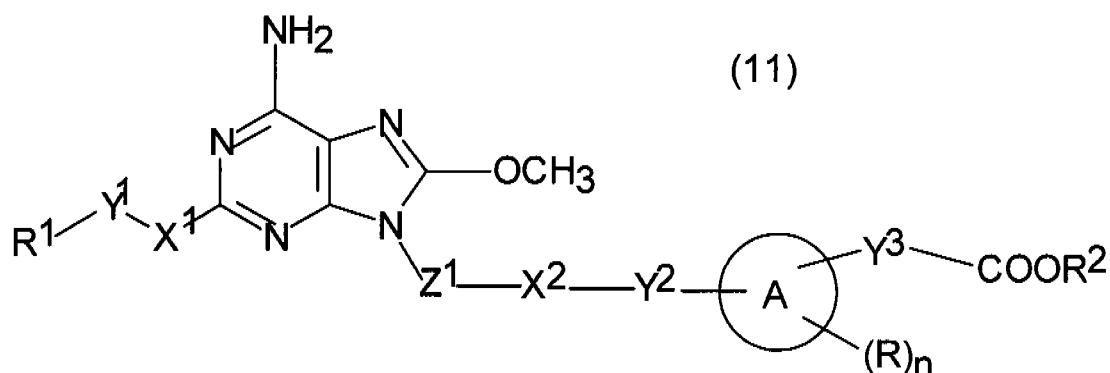
10 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos antes en [1], hacer reaccionar el producto resultante con un alcóxido metálico y luego hidrolizar, o hidrolizar el producto resultante..

[22] Un compuesto mostrado por la Formula (10):



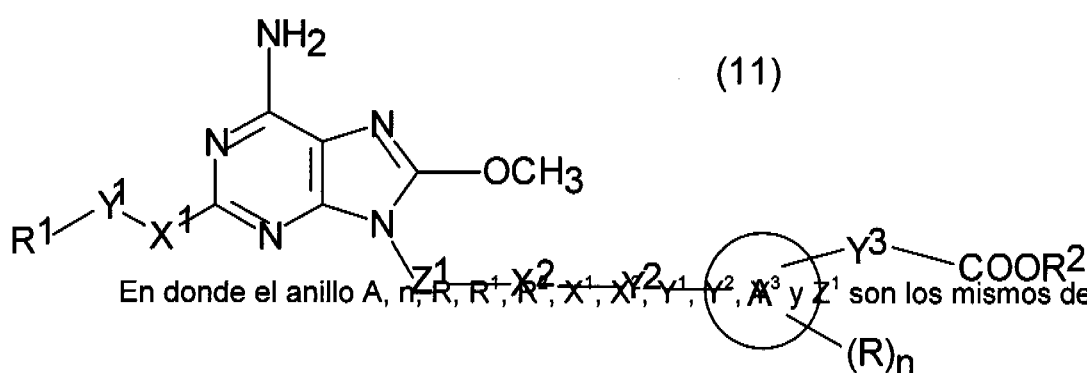
15
20 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos antes en [1],

[23] Un proceso para preparar el compuesto 8-oxoadenina como se describe en cualquiera de las anteriores [1] - [11] que comprende desproteger un compuesto mostrado por la Formula (11):



10 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos antes en [1].

[24] Un compuesto mostrado por la Formula (11):



[25] Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente de éste seleccionado del grupo que consiste de los siguientes compuestos:

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(3-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(2-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(2-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(4-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2(4-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[2-[4-(2-metoxycarboniletil) fenoxi] etil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilbencenosulfonamida) butil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilfenilaminocarbonilamino)-butil] adenina,

2-Butoxi-8 -oxo-9-[4-(3-metoxycarbonilmetilfenilaminocarbonilamino)-butil] adenina,

Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino) metil] fenil] acetato

5 Acido [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino) metil] fenil] acético

Metil 3-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoato

Acido 3-([3-(6-Amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoico

10 Metil 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoato

Acido 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil] benzoico

15 Metil (3-([3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-9H-purin-9-il) propil] (2-morfolin-4-iletil) amino) metil] fenil) acetato

Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) metil] fenil] acetato

Etil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etoxi] benzoato.

20 3-(dimetilamino) propil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etoxi] benzoato

Metil 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) sulfonil] fenil] propanoato,

Acido 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino) sulfonil] fenil] propanóico,

25 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-pirrolidin-1-iletil) amino) sulfonil] fenil) acetato,

Acido (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-pirrolidin-1-iletil) amino) sulfonil] fenil) acético,

30 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-metoxietil) amino) sulfonil] fenil) acetato,

Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino} metil) fenil] acetato

Acido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino} metil) fenil] acético

5 Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil] amino} metil) fenil] acetato,

Acido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [3-(2-oxopirrolidin-1-il) propil] amino} metil) fenil] acético

10 Metil (3-({[[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-morfolin-4-ilet)il] amino} metil) fenil) acetato,

Acido (3-({[[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-morfolin-4-ilet)il] amino} metil) fenil) acético

Metil (3-({[[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] (3-morfolin-4-ilpropil) amino} metil) fenil) acetato

15 Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [2-(1H-tetrazol-5-il) etil] amino} metil) fenil] acetato,

Metil (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] tio} fenil) acetato,

Acido (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] tio} fenil) acético,

Metil (3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino} fenil) acetato,

20 Metil (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} fenil) acetato,

Acido (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} fenil) acético,

Metil [3-({[[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) fenil] acetato,

25 Acido ([3-({[[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) fenil] acético,

Metil (3-({[[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (2-metoxietil) amino} metil] fenil) acetato,

30 Acido (3-({[[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (2-metoxietil) amino} metil] fenil) acético,

Metil (3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] sulfonil} fenil) acetato,

Metil (3-{[[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (metil) amino] metil} fenil) acetato,

5

Acido (3-{[[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (metil) amino] metil} fenil) acético,

Metil 4-[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-2-hidroxipropil] benzoato,

Metil (3-{[[2-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (2-hidroxietil) amino] metil} fenil) acetato,

10

Metil (3-{[[4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-hidroxietil) amino] metil} fenil) acetato,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(3-hidroxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(2-hidroxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

15

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-hidroxicarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-(4-metoxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[2-[4-(2-hidroxicarboniletal) fenoxi] etil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilbencenosulfonamida) butil] adenina,

2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina,

20

2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina, y

2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina,

La presente invención se explica mas adelante en detalle.

"El átomo de halógeno" se ejemplifica con flúor, cloro, bromo y yodo, entre los cuales son preferibles el flúor y el cloro.

25

"El grupo alquilo" se ejemplifica por un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1-10 carbonos, que incluye específicamente el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo 1-metiletal, butilo, grupo 2-metilpropilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 1,1-dimetiletal, grupo pentilo, grupo 3-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo hexilo, grupo 4-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-

30

dimetilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo heptilo, grupo 1-metilhexilo, grupo 1,1-etilpentilo, grupo octilo, grupo 1-metilheptilo, grupo 2-etilhexilo, grupo nonilo, y grupo decilo, entre los cuales se prefiere un grupo alquilo de 1-6 carbonos y es aun mas preferible un grupo alquilo de 1-4 carbonos.

5 "El grupo cicloalquilo" se ejemplifica por un grupo cicloalquilo monociclico de 3-8 miembros, que incluye específicamente el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo y grupo ciclooctilo.

10 "El grupo alqueno" se ejemplifica por un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada de 6-8 átomos de carbono que tiene de 1-3 dobles enlaces, que incluye específicamente el grupo etenilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-metiletlenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-metil-2-propenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 2-pentenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 3-metil-2-butenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 2-hexenilo y grupo 1-octenilo entre los cuales se prefiere un grupo alqueno de 2-4 carbonos.

15 "El grupo alquino" se ejemplifica por un grupo alquino de cadena lineal o ramificada de 2-8 carbonos que tiene 1 o 2 enlaces triples, que incluye específicamente el grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-metil-2-propinilo, grupo 1-pentinilo, grupo 2-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 5-pentinilo, grupo 1-metil-3-butinilo, grupo 1-hexinilo, y grupo 2-hexinilo, entre los cuales se prefiere un grupo alquino de 2-4 carbonos.

20 "El alqueno" se ejemplifica por un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada de 1-6 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etilmetileno, propilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 2-metiltetrametileno y 3-metilpentametileno.

25 "El cicloalqueno" se ejemplifica por un cicloalqueno de 3-8 carbonos, el cual es un grupo divalente de un cicloalcano en el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente, que incluye específicamente 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,4-cicloheptileno y 1,5-ciclooctileno.

30

“El grupo alcóxi” se ejemplifica por un grupo alcóxi de cadena lineal o ramificada de 1-10 carbonos, que incluye específicamente el grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propóxi, grupo 1-metiletoxi, grupo butoxi, grupo 2-metilpropoxi, grupo 1-metilpropoxi, grupo 1,1-dimetiletoxi, grupo pentoxi, grupo 3-metilbutoxi, grupo 2-metilbutoxi, grupo 2,2-dimetilpropoxi, grupo 1-etilpropoxi, grupo 1,1-dimetilpropoxi, grupo hexiloxi, grupo 4-metilpentiloxi, grupo 3-metilpentiloxi, grupo 2-metilpentiloxi, grupo 1-metilpentiloxi, grupo 3,3-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 1,2-dimetilbutoxi, grupo heptoxi, grupo 1-metilhexiloxi, grupo 1-etilpentiloxi, grupo octiloxi, grupo 1-metilheptiloxi, grupo 2-etilhexiloxi, grupo noniloxi, y grupo deciloxi, entre los cuales se prefiere un grupo alcóxi de 1-6 carbonos, y se prefiere aun mas un grupo alcóxi de 1-4 carbonos.

“La mitad alquilo” en “grupo alquilcarbonilo” se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alquilo. Preferiblemente el grupo alquilcarbonilo es un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada de 2-5 carbonos, que incluye específicamente el grupo acetilo, grupo propanoilo, grupo butanoilo y grupo 2-metilpropanoilo.

“La mitad alcóxi” en “el grupo alcóxicarbonilo” se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alcóxi. El grupo alcóxicarbonilo preferible es un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 2-5 carbonos que incluye específicamente el grupo metoxicarbonilo, grupo etexicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo 2-metilmetoxicarbonilo, grupo butoxicarbonilo, y grupo 2-metilpropoxicarbonilo.

“La mitad alquilo” en “el grupo hidroxialquilo” se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alquilo. Un grupo hidroxialquilo incluye específicamente el grupo 2-hidroxietilo, grupo 3-hidroxipropilo, grupo 4-hidroxibutilo, y grupo 2-hidroxipropilo.

“El grupo haloalquilo” se ejemplifica por un grupo alquilo sustituido por el mismo o diferentes átomos, de 1-9 átomos de halógeno, preferiblemente de 1-5 átomos de halógeno, incluye específicamente el grupo trifluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2,2-difluoroetilo, y grupo pentafluoroetilo.

"La mitad alcóxi" en "el grupo hidroxialcoxi" se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alcóxi. Un grupo hidroxialcoxi incluye específicamente el grupo 2-hidroxietoxi, grupo 3-hidroxipropoxi, grupo 4-hidroxibutoxi, y grupo 2-hidroxipropoxi.

5 "El grupo haloalcoxi" se ejemplifica por un grupo alcóxi sustituido por el mismo o diferentes átomos, de 1-9 átomos de halógeno, preferiblemente de 1-5 átomos de halógeno, incluyendo específicamente el grupo trifluorometóxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, grupo 2,2-difluoroetoxi y el grupo pentafluoroetoxi.

10 "la mitad alquilo" en "el grupo alquilamino" se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alquilo. El grupo alquilamino preferible es un grupo alquilamino de cadena lineal o ramificada de 1-4 carbonos, incluyendo específicamente el grupo metilamino, grupo etilamina, grupo propilamino, grupo 2-metiletilamino y grupo butilamino.

15 Las dos mitades alquilo en "el grupo dialquilamino", pueden ser la misma o diferentes, y la mitad alquilo se ejemplifica de la misma manera que se menciono antes para el grupo alquilo. El grupo dialquilamino preferible es un grupo dialquilamino de cadena lineal o ramificada en el cual cada mitad alquilo tiene de 1-4 carbonos, incluyendo específicamente el grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo metiletilamino, grupo metilpropilamino, y grupo etolpropilamino.

20 "El grupo aminocíclico" se ejemplifica por un grupo amino cíclico saturado de 4-7 miembros que contiene de 1-2 heteroatomos seleccionados de 1-2 átomos de hidrogeno, 0-1 átomos de oxigeno y 0-1 átomos de azufre, incluyendo específicamente el grupo azetidínil, grupo peperidinil, grupo piperazinil, grupo morfolino y grupo tiomorfolino. El grupo amino cíclico puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidroxil, grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcóxi, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alcóxicarbonilo.

25

"El grupo arilo" se ejemplifica por un grupo arilo de 6-10 miembros, incluyendo específicamente el grupo fenilo, grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo.

482

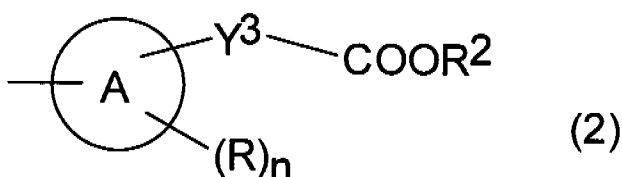
"El grupo heteroarilo" se ejemplifica por un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de 0-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de oxígeno y 0-1 átomos de azufre, que incluye específicamente el grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolil, grupo piridil, grupo indolil, grupo isoindolil, grupo quinolil, grupo isoquinolil, grupo pirazolil, grupo imidazolil, grupo piridinil, grupo pirazinil, grupo piridazinil, grupo tiazolil y grupo oxazolil. El sitio de unión en el grupo heteroarilo no está específicamente limitado y puede estar sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno o carbono.

"El anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros" mostrado por el anillo A en la Formula (1) se ejemplifica por el anillo de benceno y el anillo de naftaleno.

"El anillo heteroaromático de 5-10 miembros" mostrado por el anillo A se ejemplifica por un anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de oxígeno y 0-2 átomos de azufre, incluyendo específicamente el anillo pirrol, anillo furano, anillo tiofeno, anillo pirazol, anillo imidazol, anillo oxazol, anillo tiazol, anillo isoxazol, anillo isotiazol, anillo piridina, anillo piridazino, anillo pirinidina, anillo pirazina, anillo triazina, anillo quinolina, anillo isoquinolina, anillo indol, anillo benzofurano, anillo benzotiofeno, anillo indazol, anillo benzoisoxazol, anillo benzoisotiazol, anillo benzoimidazol, anillo benzoxazol, anillo benzotiazol, anillo ftalazina, anillo quinazolina y anillo quinoxalina.

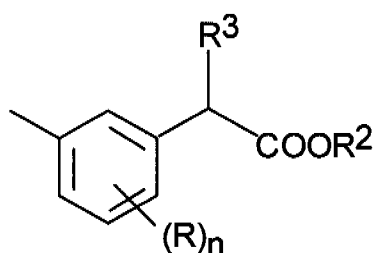
El sitio de unión en el anillo heteroatómico no esta limitado específicamente y puede estar sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno o carbono. El anillo heterocíclico preferible mostrado por el anillo A es el anillo piridina, anillo furano, anillo tiofeno, anillo pirrol, anillo indol, y anillo oxazol, los mas preferible son el anillo piridina, anillo furano y anillo tiofeno.

El grupo mostrado por la Formula (2):

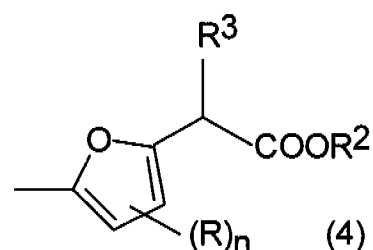


En donde el anillo A, R, n, Y³ y R² son los mismos definidos anteriormente, preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste de las siguientes formula (3) a (9):

5

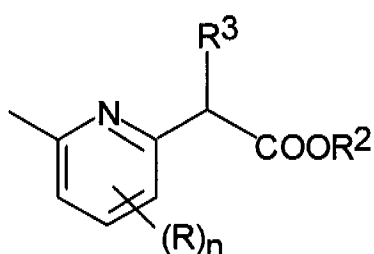


(3)

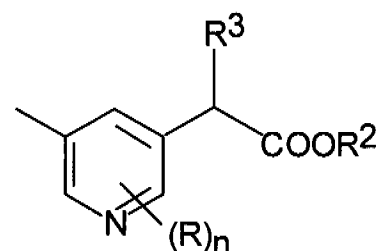


(4)

10

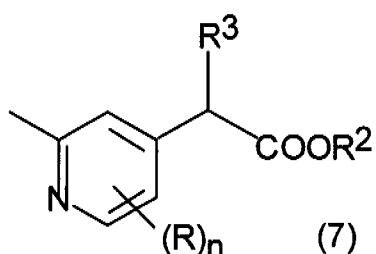


(5)

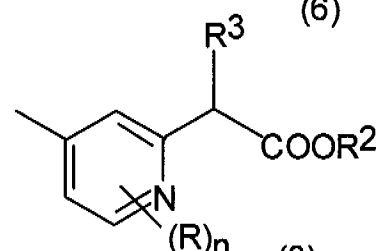


(6)

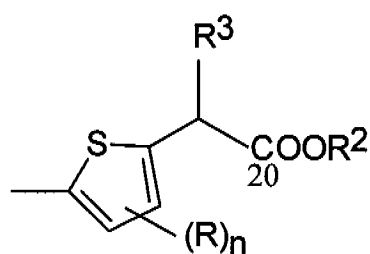
15



(7)



(8)



(9)

25

En donde n, R y R² tienen el mismo significado anterior, y R³ es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo, preferiblemente un átomo de hidrogeno.

En la Formula (1), R se ejemplifica preferiblemente por un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor y un átomo de cloro, un grupo alquilo de 1-4 carbonos tal como el grupo metilo y el grupo etilo, un grupo alcóxi de 1-4 carbonos tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi, un grupo haloalquilo de 1-2 carbonos tal como el grupo trifluorometilo,

grupo difluorometilo y grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo haloalcoxi de 1-2 carbono tal como el grupo trifluorometóxi, grupo difluorometóxi y grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo dialquilamino de 1-5 carbonos tal como el grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo etilmetilamino, y grupo dipropilamino, y un grupo aminocíclico tal como el grupo morfolino, grupo piperidino, grupo piperazino y grupo pirrolidino, y el grupo aminocíclico puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo hidróxi, un grupo alquilo, un grupo alcóxi, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alcóxicarbonilo.

En la Formula (1), n es preferiblemente 0 o 1

En el grupo alquilo sustituido o no sustituido, el grupo alquenilo sustituido o no sustituido, el grupo alquinilo sustituido o no sustituido, y el grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido mostrado por R^2 en la Formula (1), el sustituyente se ejemplifica por un átomo de halógeno, un grupo hidróxi, un grupo alcóxi, un grupo acilóxi, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, y un grupo amino cíclico.

El grupo acilóxi se ejemplifica por un grupo acilóxi de 2-10 carbonos, que incluye un grupo alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo alquenilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo alquinilcarboniloxi sustituido o no sustituido de 2-5 carbonos, un grupo arilcarboniloxi sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilcarboniloxi sustituido o no sustituido. El alquilo, alquenilo y alquinilo en el grupo alquilcarboniloxi anterior, el grupo alquenilcarboniloxi y el grupo alquinilcarboniloxi están ejemplificados por los mismos que se mencionaron anteriormente para el grupo alquilo, grupo alquenilo y grupo alquinilo, respectivamente.

El sustituyente en el grupo alquilcarboniloxi sustituido, grupo alquenilcarboniloxi sustituido, y grupo alquinilcarboniloxi se ejemplifica por un átomo de halógeno, grupo hidróxi, un grupo alcóxi y un grupo arilo.

La mitad arilo en el grupo arilcarboniloxi anterior se ejemplifica de la misma manera que se menciona anteriormente para el grupo arilo. El heteroarilo en el grupo heteroarilcarboniloxi anterior se ejemplifica de la misma manera que se menciona antes para el grupo heteroarilo. El sustituyente en el grupo arilo sustituido anterior y el grupo heteroarilo se ejemplifica por un átomo de halógeno, grupo hidróxi, un grupo alcóxi, un

grupo haloalquil, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, grupo amino, un grupo alquilamino, y un grupo dialquilamino.

El sustituyente en el grupo alquilo sustituido o no sustituido en los grupos R^5 y R^6 en la Formula (1) se ejemplifica por un átomo de halógeno, grupo hidróxi, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo aminocíclico, grupo carbóxi y grupo tetrazolil que puede estar sustituido por un grupo alquilo, en donde los grupos R^5 y R^6 pueden estar sustituidos con uno o mas sustituyentes, preferiblemente 1-3 sustituyentes.

El grupo aminocíclico incluye específicamente el grupo piperidino, grupo piperazino, grupo pirrolidino, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo pirrolidol-1-il y grupo succinimida-1-il, grupo 4-hidroxipiperidino y grupo 4-metilpiperidino.

R^2 preferiblemente es un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo de 1-4 carbonos, un grupo aciloxialquilo o un grupo alquilo de 1-6 carbonos sustituido por un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un grupo amino cíclico. El grupo aciloxialquilo se ejemplifica específicamente por el grupo acetoximetilo, grupo 1-acetoxietilo, y grupo benzoiloximetilo. Además preferiblemente, R^2 es un grupo metilo, o un grupo alquilo de 1-4 carbonos sustituido por un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un grupo aminocíclico.

El compuesto en la Formula (1) en donde R^2 representa un átomo de hidrogeno también es útil como el intermedio sintético de los compuestos en donde R^2 representa los demás excepto el átomo de hidrogeno. El compuesto en la Formula (1) donde R^2 representa átomo de hidrogeno también es útil como un reactivo para probar la farmacocinética del compuesto en donde R^2 representa los demás excepto el átomo de hidrogeno porque el primero corresponde a un metabolito del posterior.

En la Formula (1), Y^2 preferiblemente es un enlace sencillo o un grupo alquilenos de cadena lineal de 1-4 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

En la Formula (1) Y^3 preferiblemente es un enlace sencillo o un alquilenos de cadena lineal o ramificada de 1-4 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y metilmetileno

En la Formula (1) X^2 preferiblemente es un átomo de oxígeno, NHSO_2 , NHCONH y NR^5 .

En la Formula (1) Z^1 preferiblemente es un alquileo de cadena lineal o ramificado de 1-5 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y pentametileno, 2-metilmetileno, 2-metiletileno, 1-metiletileno, 2-metilpropileno y 2,2-dimetil-propileno. Aun más preferiblemente Z^1 es etileno, trimetileno y tetrametileno. El alquileo puede estar sustituido por un grupo hidróxi, grupo oxo, etc.

En la Formula (1), cuando X^1 es NR^4 , R^4 preferiblemente es un átomo de hidrogeno y un grupo alquilo de 1-3 carbonos, mas preferiblemente átomo de hidrogeno y grupo metilo. X^1 preferiblemente es átomo de oxígeno y átomo de azufre, mas preferiblemente átomo de oxígeno.

En la Formula (1), Y^1 preferiblemente es alquileo de 1-6 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y heptametileno, mas preferiblemente un alquileo de cadena lineal de 1-5 carbonos.

En la Formula (1), R^1 preferiblemente es átomo de hidrogeno, grupo hidróxi, un grupo alcóxi de cadena lineal o ramificada de 1-4 carbonos, un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 2-5 carbonos, un grupo haloalquilo de 1 o 2 carbonos, un grupo haloalcoxi de 1 o 2 carbonos y un grupo arilo sustituido o no sustituido. El grupo arilo preferiblemente es grupo fenilo.

El sustituyente en el grupo arilo sustituido y el grupo heteroarilo se ejemplifica por un átomo de halógeno, grupo hidróxi, un grupo alquilo, un grupo alcóxi, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino.

Mas preferiblemente R^1 es átomo de hidrogeno, grupo hidróxi, un grupo alcóxi, de cadena lineal o ramificada de 1-4 carbonos y un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 5 carbonos.

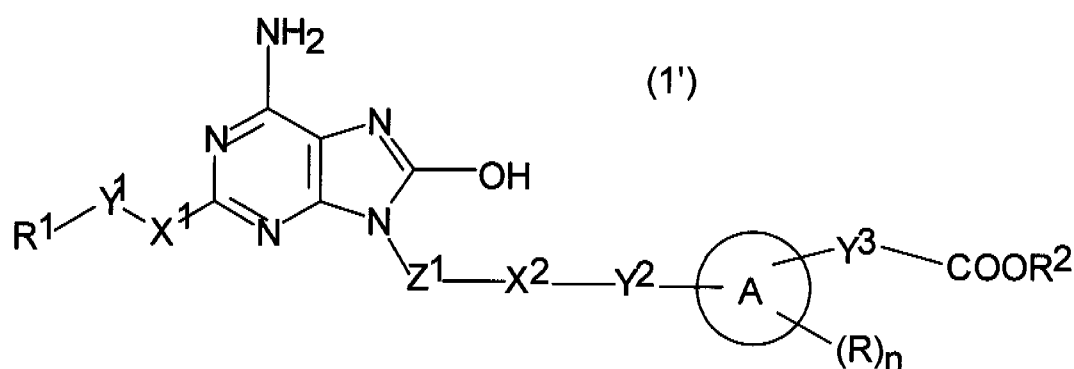
El grupo alcóxi anterior se ejemplifica específicamente por grupo metoxi y grupo etóxi. El grupo alcóxicarbonilo anterior se ejemplifica específicamente por grupo metoxycarbonilo y grupo etóxicarbonilo. El grupo haloalquilo anterior se ejemplifica

específicamente por grupo trifluorometilo. El grupo haloalcoxi anterior se ejemplifica específicamente por grupo trifluorometóxi.

El compuesto adenina de la presente invención, de acuerdo con la clase del sustituyente incluye todos los tautómeros, isómeros geométricos, estereoisómeros, y una mezcla de estos.

Principalmente, en el caso donde hay uno o mas carbonos asimétricos en el compuesto de Formula (1) existen diastereomeros e isómeros ópticos, y mezclas de aquellos diastereomeros e isómeros ópticos y también se incluyen en la presente invención las formas separadas.

Adicionalmente el compuesto adenina mostrado por la Formula (1) y sus tautómeros son equivalentes químicamente, y el compuesto adenina de la presente invención incluye los tautómeros. El tautómero es específicamente un compuesto hidróxi mostrado por la Formula (1):



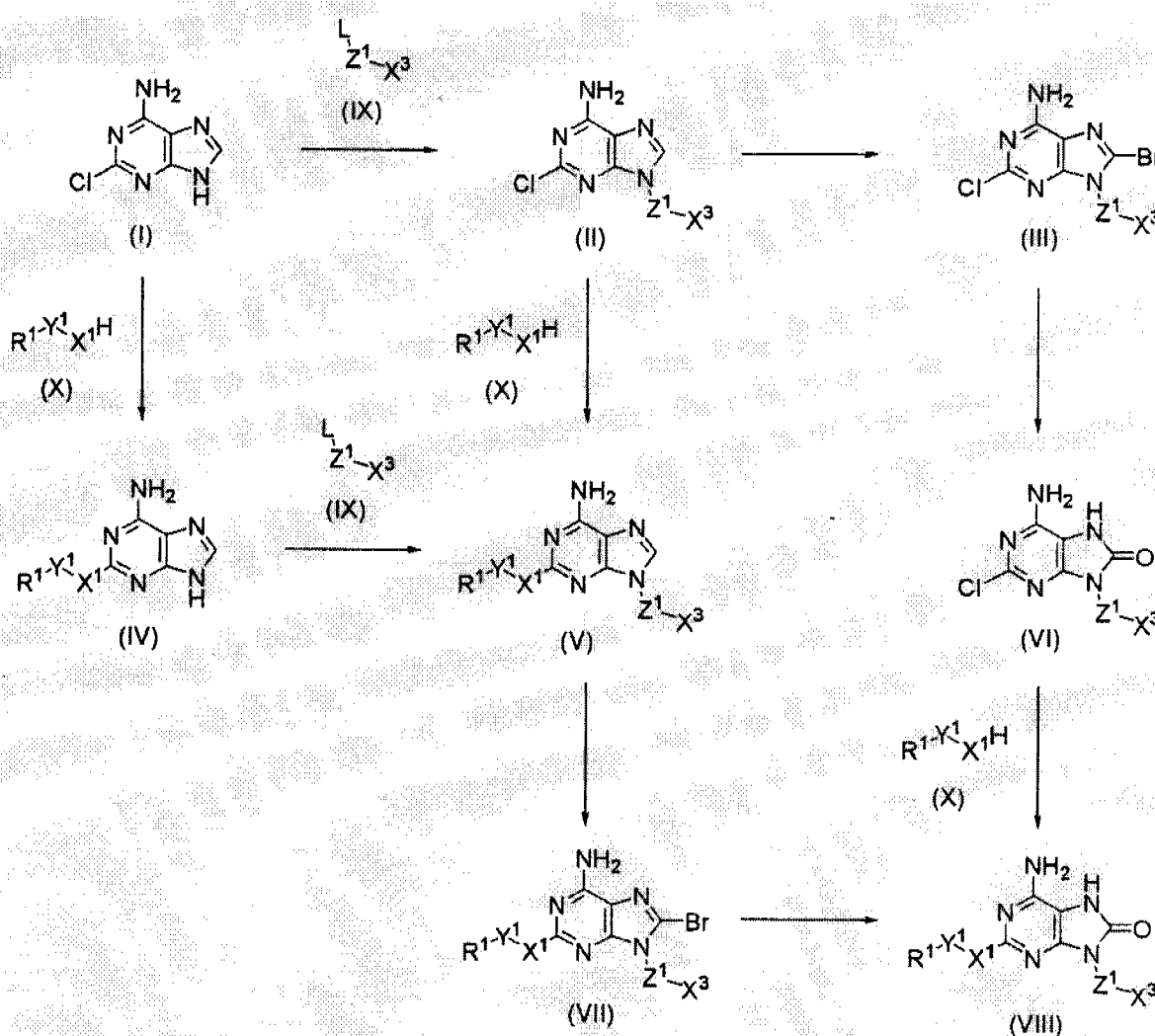
En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen el mismo significado que antes.

La sal aceptable farmacéuticamente se ejemplifica por una sal acida y una sal básica. La sal acida es, por ejemplo, una sal de un ácido inorgánico tal como clorhídrico, bromhídrico, sulfato, yodhídrico, nitrato y fosfato, y una sal de un ácido orgánico tal como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato, y la sal básica se ejemplifica por una sal de una base inorgánica tal como una sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio, y una sal de una base orgánica tal como una sal de trietilamonio, sal de trietanolamonio, sal de piridina y sal de diisopropilamonio, y además

una sal de un aminoácido básico o ácido tal como una sal de la arginina, sal del ácido aspártico y sal del ácido glutámico. El compuesto mostrado por la Formula (1) puede ser un hidrato y un solvato tal como etanolato.

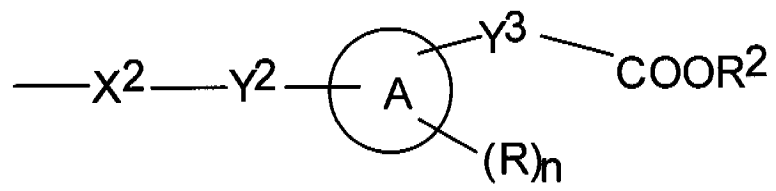
5 El compuesto mostrado por la Formula (1) se puede preparar por los siguientes métodos. Los compuestos de partida no divulgados antes se pueden preparar por un método similar al siguiente método o por un método conocido o su método similar.

Método 1 de Preparación



10

En donde R representa un grupo saliente, y R^1 , Y^1 , X^1 y Z^1 tienen el mismo significado de antes, y X^3 es un grupo mostrado por la siguiente Formula:



5

(En donde el anillo A, n, R, R², X², Y² y Y³ tienen el mismo significado que antes).
Un grupo saliente, grupo amino, grupo hidróxi, grupo mercapto, grupo carbóxi o grupo ácido sulfónico.

10

El compuesto (II) se puede obtener por reacción del compuesto (I) con el compuesto (IX) en presencia de una base.

15

Como base, se puede usar una hecha de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, un alcoxido metálico tal como t-butoxido de potasio. Como solvente se pueden utilizar hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbón, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y un solvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetil sulfoxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

20

El compuesto (III) se puede obtener por bromación del compuesto (II). Como agente para la bromación se puede hacer uso de bromo, ácido hidroperbromico y N-bromosuccinimida. En esta reacción, se puede agregar un auxiliar de reacción tal como acetato de sodio. Como solvente, se puede hacer uso de hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbón, cloruro de metileno y dicloroetano, éter tal como dietiléter, ácido acético y disulfuro de carbono. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

25

El compuesto (VI) se puede obtener por reacción del compuesto (III) con un alcoxido metálico tal como metóxido de sodio seguido por tratamiento bajo condiciones acidas.

290

Como solvente para la reacción con el alcóxido metálico, se puede hacer uso de un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un solvente aprótico tal como dimetilformamida y un alcohol tal como metanol que corresponde al alcóxido metálico utilizado. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

Como ácido a ser usado en el tratamiento ácido, se puede hacer uso de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Como solvente, se puede hacer uso de un éter tal como dietiléter y tetrahidrofurano, un solvente aprótico tal dimetilformamida y acetonitrilo y un alcohol tal como metanol y etanol. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

El compuesto (VIII) se puede obtener por reacción del compuesto (VI) con el compuesto (X).

En un caso donde X^1 es NR^4 , la reacción se hace en presencia o ausencia de una base. Como base se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina y 4-dimetilaminopiridina. Como solvente se pueden hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, un alcohol tal como propanol y butanol y un solvente aprótico tal como dimetilformamida. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 50°C hasta cerca de 200°C. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de solvente.

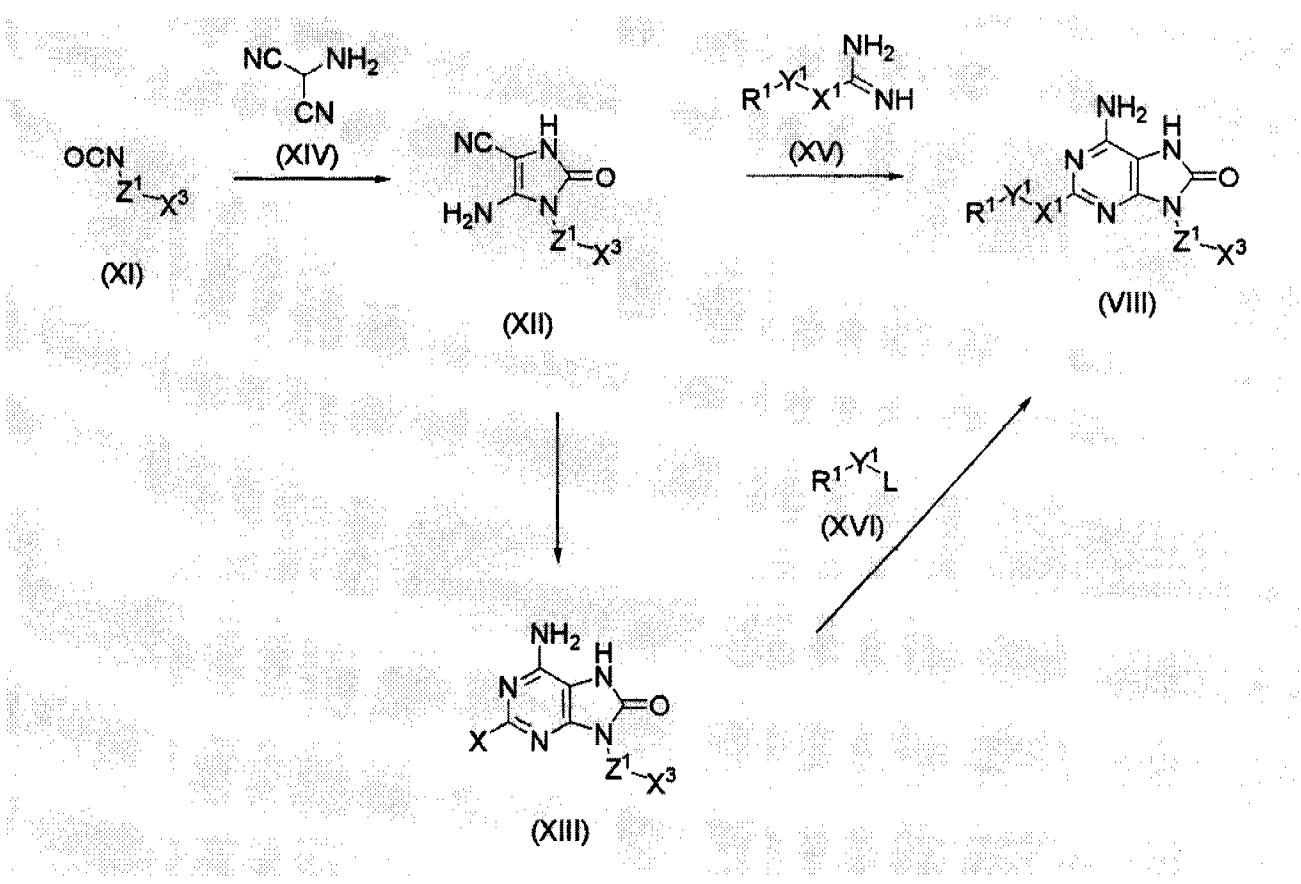
En un caso en donde X^1 es átomo de oxígeno o átomo de azufre, la reacción se hace en presencia de una base. Como la base, se puede hacer uso de un metal alcalino tal como sodio y potasio, y un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. Como solvente se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, y un solvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La reacción se puede

llevar a cabo en ausencia de un solvente. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 50°C hasta cerca de 200°C.

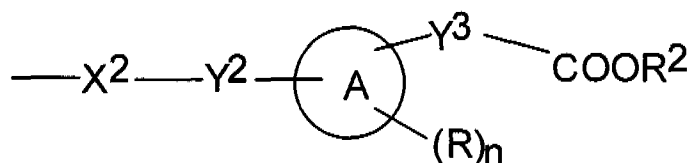
En un caso donde X¹ es SO₂ un intermedio en donde X¹ correspondiente es un átomo de azufre se oxida por oxone (marca comercial registrada) o ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA).

En el proceso de preparación del compuesto (VIII) a partir del compuesto (I) el compuesto (V) también se puede sintetizar a partir del compuesto (II) por el mismo método anterior, o el compuesto (VIII) también se puede obtener mediante la síntesis del compuesto (V) a partir del compuesto (I) a través del compuesto (IV) y convirtiendo el producto resultante al compuesto (VII) el cual es luego convertido al objetivo.

Método 2 de Preparación



En donde L es un grupo saliente, R¹, Y¹, X¹ y Z¹ tienen el mismo significado de antes, X es grupo amino, grupo hidróxi o grupo mercapto, y X³ es un grupo mostrado por la siguiente Formula:



5 (En donde el anillo A, n, R, R², X², Y² y Y³ tienen el mismo significado que antes).
Un grupo saliente, grupo amino, grupo hidróxi, grupo mercapto, grupo carbóxi o grupo ácido sulfónico.

El compuesto (XII) se puede obtener por reacción del compuesto (XI) con el compuesto (XIV) en presencia de una base.

10 Como base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio. Como solvente, se
15 puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un alcohol tal como metanol y etanol, y un solvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetil sulfoxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

20 El compuesto (VIII) se puede obtener por reacción del compuesto (XII) con el compuesto (XV) en presencia o ausencia de una base.

Como base se puede hacer uso de una base inorgánica que incluye un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como
25 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio. Como solvente, se pueden hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, un alcohol tal como propanol y butanol, y un solvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetilsulfoxido. La reacción se
30 puede llevar a cabo en ausencia de un solvente. La temperatura de reacción se

selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

5 En el proceso de preparación del compuesto (VIII) a partir del compuesto (XII), el compuesto (VIII) también se puede obtener mediante síntesis del compuesto (XIII) y luego haciéndolo reaccionar con el compuesto (XVI).

En un caso donde X es grupo amino, el compuesto (XIII) se puede obtener por reacción del compuesto (XII) con guanidina en presencia o ausencia de una base.

10 Como base se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio.

15 Como solvente se pueden hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, un alcohol tal como metanol y etanol, y un solvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

20 En un caso donde X es grupo hidróxi, el compuesto (XIII) se puede obtener por reacción del compuesto (XII) con urea en presencia o ausencia de una base. Como base se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, y un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio.

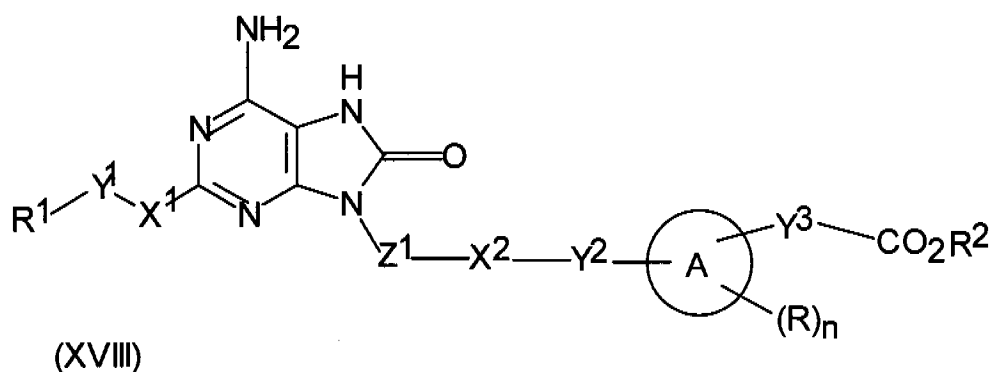
25 Como solvente se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, un alcohol tal como metanol y etanol, y un solvente aprótico tal como tolueno, dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

En un caso donde X es grupo mercapto, el compuesto (XIII) se puede obtener por reacción del compuesto (XII) con benzoilisotiocianato en presencia o ausencia de una base, seguido por ciclización. En la reacción con benzoilisotiocianato, como la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. Como solvente se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un solvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

En la reacción de ciclización, como la base, se puede utilizar un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio y t-butoxido de potasio. Como solvente se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, un alcohol tal como etanol y 2-propanol y un solvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

El compuesto (VIII) se puede obtener por reacción del compuesto (XIII) con el compuesto (XVI) en presencia de una base. Como base se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un hidruro metálico tal como hidruro de sodio, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, un alcóxido metálico tal como t-butoxido de potasio. Como solvente, se pueden hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbón, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y un solvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetil sulfoxido y acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

Método 3 de Preparación

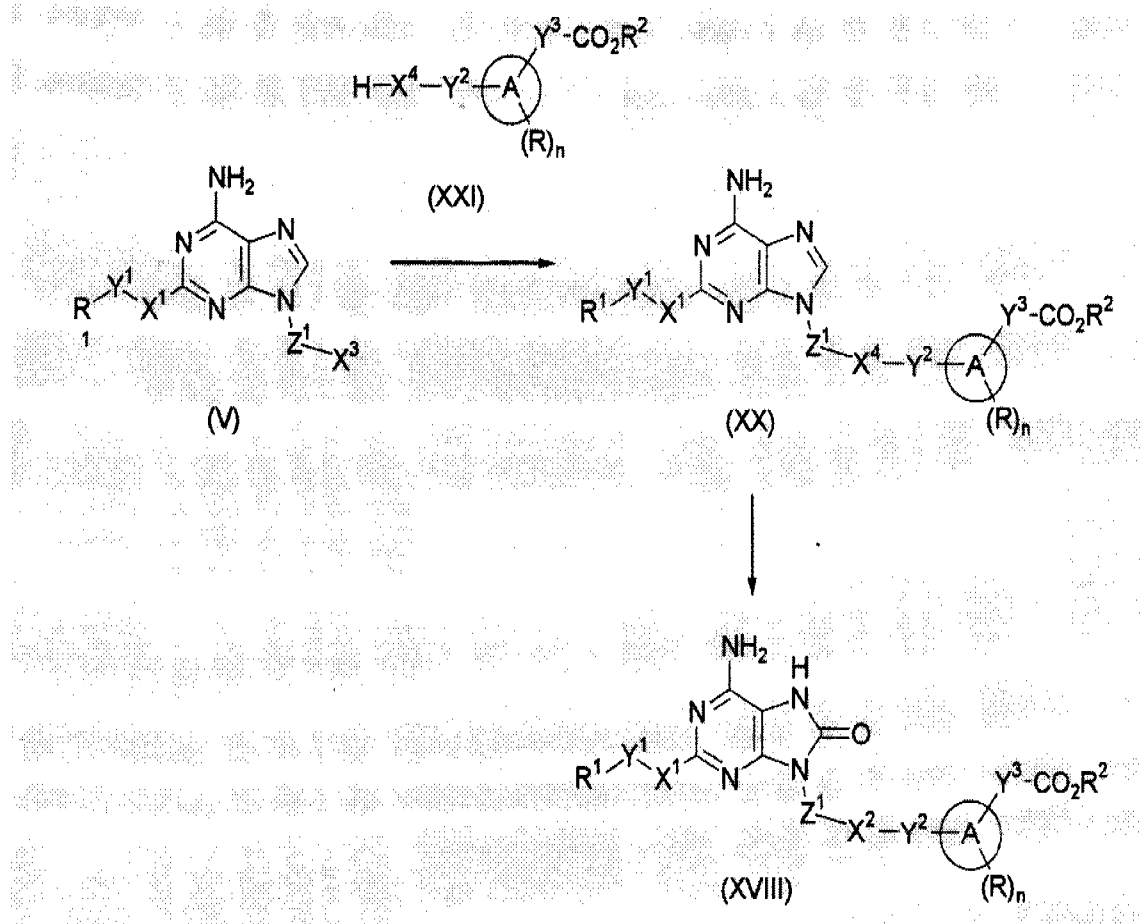


10 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen el mismo significado de antes.

15 En un caso donde X³ es un grupo saliente, grupo amino, grupo hidróxi, grupo mercapto, grupo carboxi o grupo ácido sulfónico en las anteriores Formulas (II) a (XVI), cada una de ellos se puede convertir respectivamente al compuesto (XVIII) de acuerdo con un método conocido por alguien versado en el arte sobre esto. Aquellos métodos están, por ejemplo, divulgados en "Comprehensive Organic Transformations, R. C. Lalok (VCH Publishers, Inc. 1989)". Los métodos se explican concretamente mas adelante.

(1) Un caso donde X³ es un grupo saliente

31 96



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen el mismo significado de antes y X⁴ es átomo de oxígeno, átomo de azufre o NR⁵.

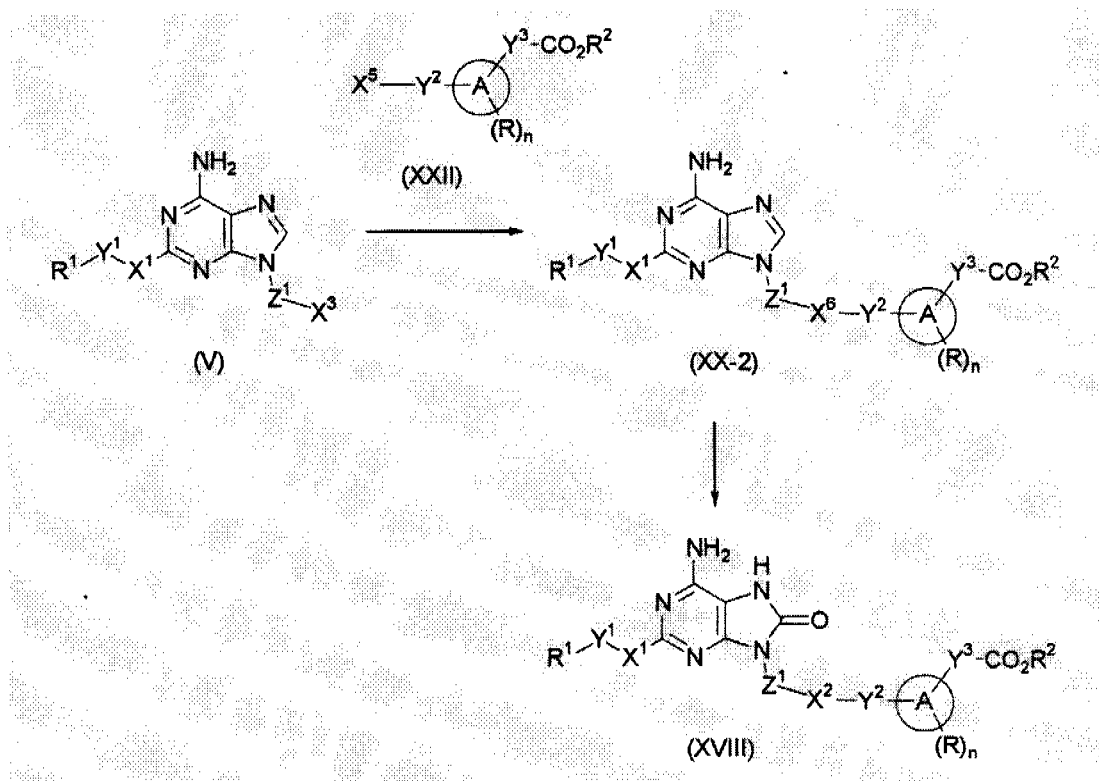
El compuesto (XX) se puede obtener por reacción del compuesto (V) (donde X³ es un grupo saliente) con el compuesto (XXI).

En un caso donde X⁴ es NR⁵, la reacción se hace en presencia o ausencia de una base. Como base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina y 4-dimetilaminopiridina. Como solvente, se pueden hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y diglime, un alcohol tal como propanol y butanol y un solvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilformamida, dimetil sulfoxido o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de solvente. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

En un caso en donde X^4 es átomo de oxígeno o átomo de azufre, la reacción se hace en presencia de una base. Como base, se puede hacer uso de un metal alcalino tal como sodio y potasio o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. Como solvente se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y diglime, y un solvente aprótico tal como dimetilformamida o dimetil sulfoxido. La reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición.

(2) Un caso donde X^3 es grupo amino

i) Un caso donde X^2 es NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^5CSNR^6



En donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y Z^1 tienen el mismo significado de antes, X^5 es $COCl$, SO_2Cl , NCO o NCS , y X^6 es NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^5CSNR^6 .

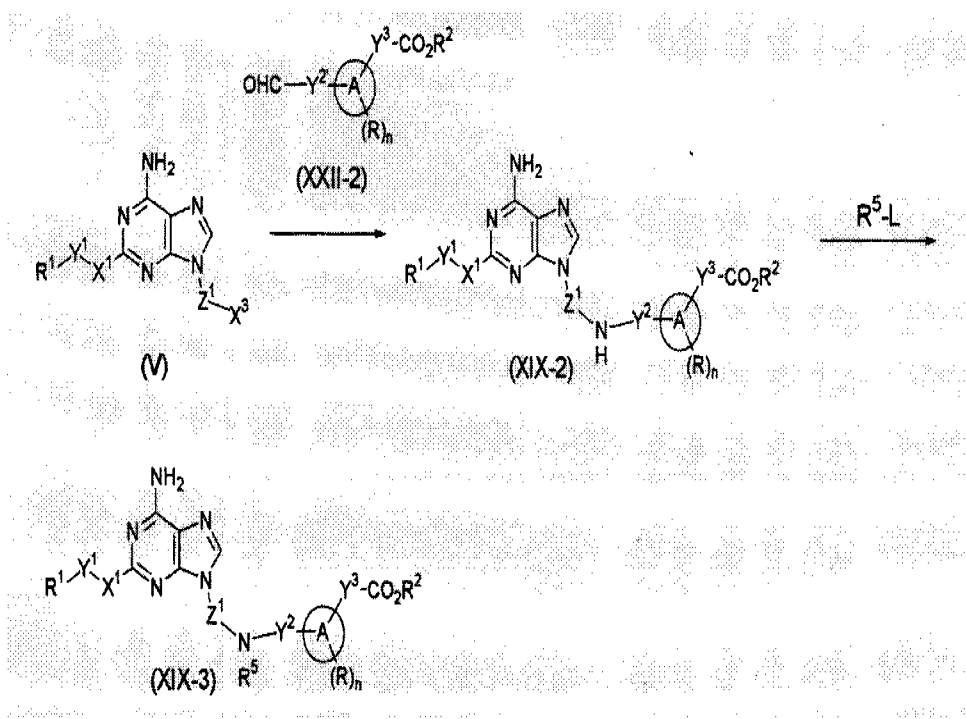
El compuesto (XX) se puede obtener por reacción del compuesto (V) (donde X^3 es grupo amino) con el compuesto (XXII) en presencia o ausencia de una base. Como la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalino-terreo tal como carbonato de

calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y 4-dimetilaminipiridina. Como solvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un solvente aprótico tal como tolueno y xileno.

La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo desde 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

ii) un caso donde X^2 es NR^5CO

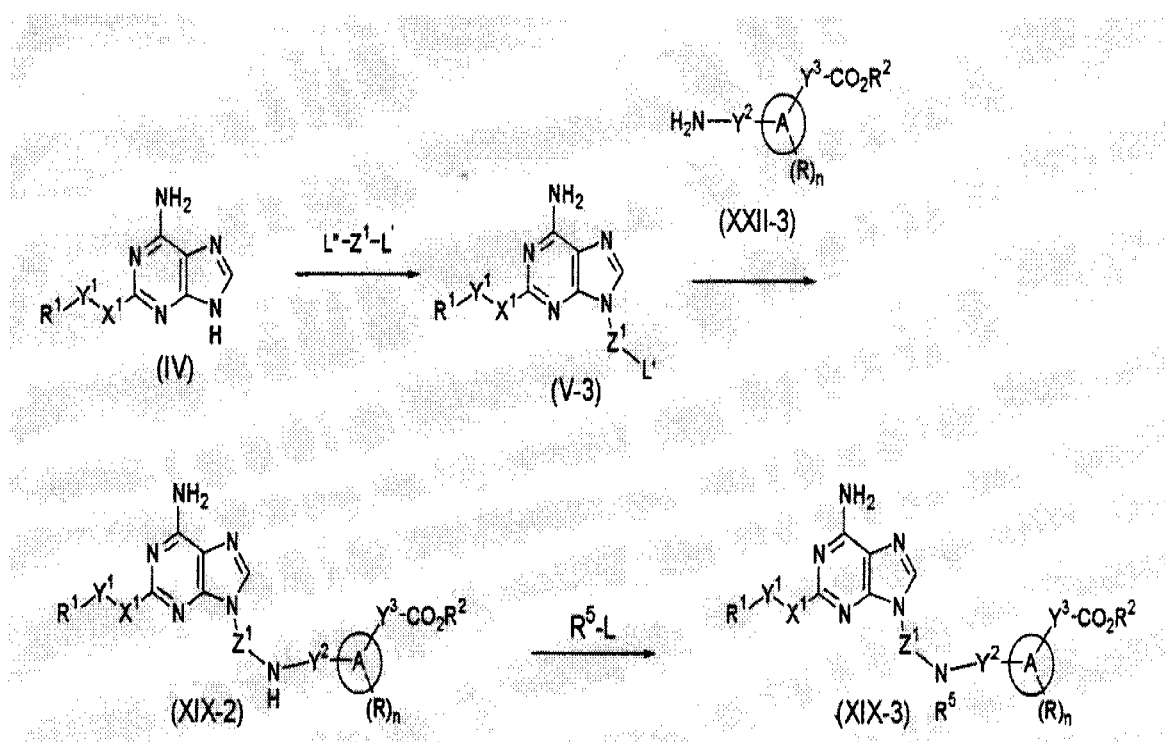
El compuesto (XIX-2) o el compuesto (XIX-3) los cuales corresponden al compuesto de Formula (1) se puede obtener por el siguiente proceso:



En donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 y L tienen el mismo significado de antes, y $Y^{2'}$ se combina con metileno para representar Y^2 .

El compuesto (XIX-2) se puede obtener por reacción del compuesto (V) con el compuesto aldehído (XXII-2) usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio ($NaBH_4$) en un solvente tal como metanol. Cuando R^5 no es el átomo de hidrógeno, el compuesto (XIX-3) se puede obtener por reacción del compuesto (XIX-2) con un agente de alquilación tal como un reactivo alquilohalogenado en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida.

El compuesto (XIX-2) o el compuesto (XIX-3) también se pueden obtener por el proceso siguiente:



5

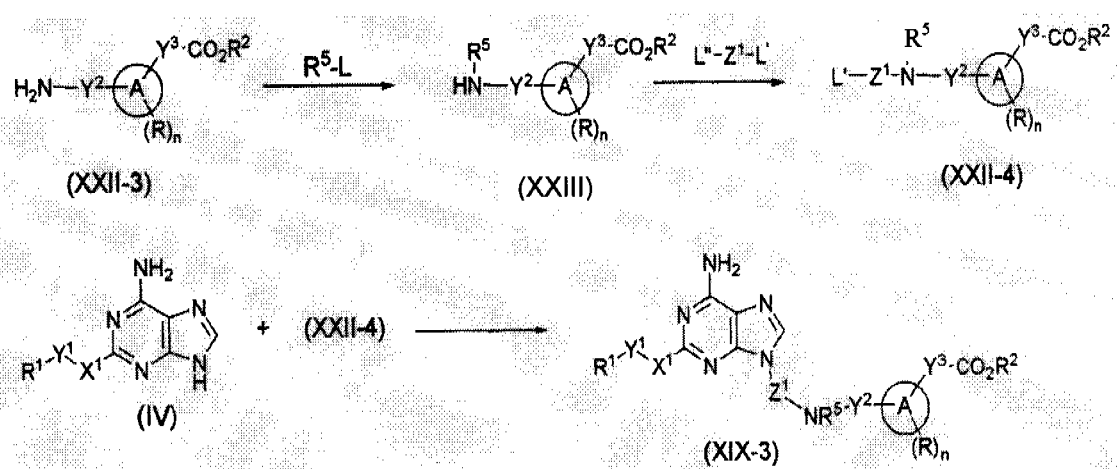
En donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 y L tienen el mismo significado de antes, y L^1 y L^2 son el mismo o diferente y son un grupo saliente.

10

El compuesto (V-3) se puede obtener por reacción del compuesto (IV) con el compuesto mostrado como $L^1-Z^1-L^1$ tal como un dialuroalquileo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como dimetilformamida. El compuesto (XIX-2) se puede obtener por reacción del compuesto (V-3) con el compuesto (XXII-3) bajo las mismas condiciones. El compuesto (XIX-2) se convierte en el compuesto (XIX-3) en donde R^5 es un grupo exceptuando hidrogeno de la misma manera que se menciono antes.

15

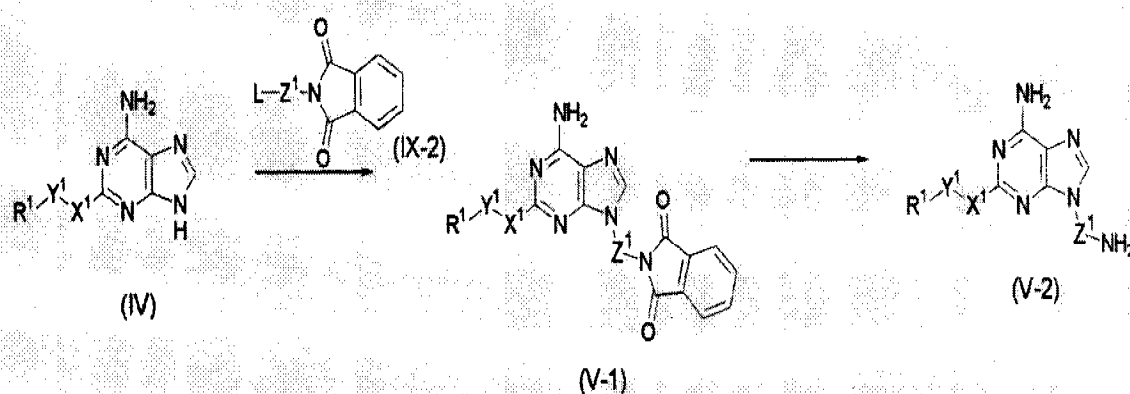
El compuesto (XIX-3) también se puede obtener por el siguiente proceso



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, L' y L'' tienen el mismo significado de antes.

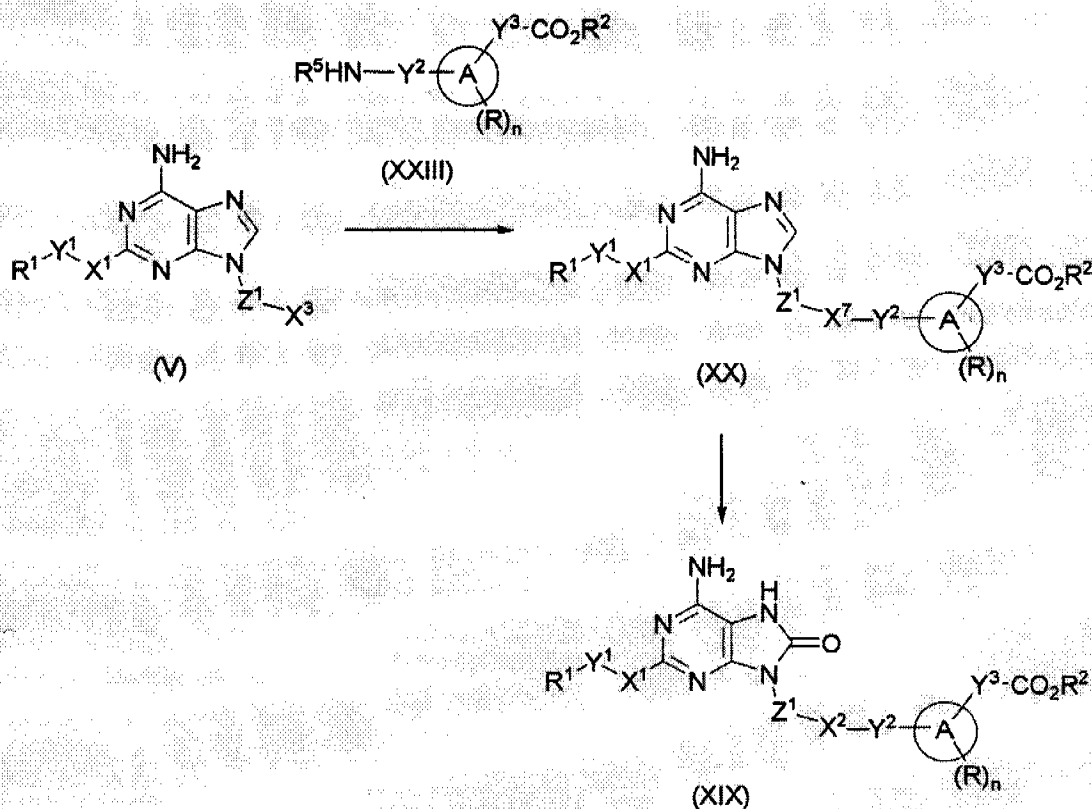
5 El compuesto (XXII-4) se puede obtener por alquilación del compuesto (XXII-3) en un proceso de dos etapas. El compuesto (XIX-3) se puede obtener por condensación del compuesto (XXII-4) con el compuesto (IV) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como dimetilformamida. En el caso del compuesto (XIX-3) en donde R⁵ representa átomo de hidrogeno, el compuesto (XXII-4) se puede obtener por
10 reacción del compuesto (XXII-3) con el compuesto mostrado como L''-Z¹-L' tal como dihaluro de alquileo.

El grupo amino en el compuesto (V) se puede proteger si es necesario, y el grupo protector del grupo amino se puede desproteger para dar el compuesto (V) en donde X³ representa grupo amino. Por ejemplo, el compuesto (V-1) se puede obtener por reacción
15 del compuesto (IV) con el compuesto (IX)-2) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como dimetilformamida. El compuesto obtenido se puede tratar con hidracina en un solvente tal como etanol para dar el compuesto (V-2), principalmente el compuesto (V) donde X³ representa grupo amino



En donde R^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 y L tienen el mismo significado de antes.

(3) Un caso donde X^3 es grupo carbóxi o grupo ácido Sulfónico



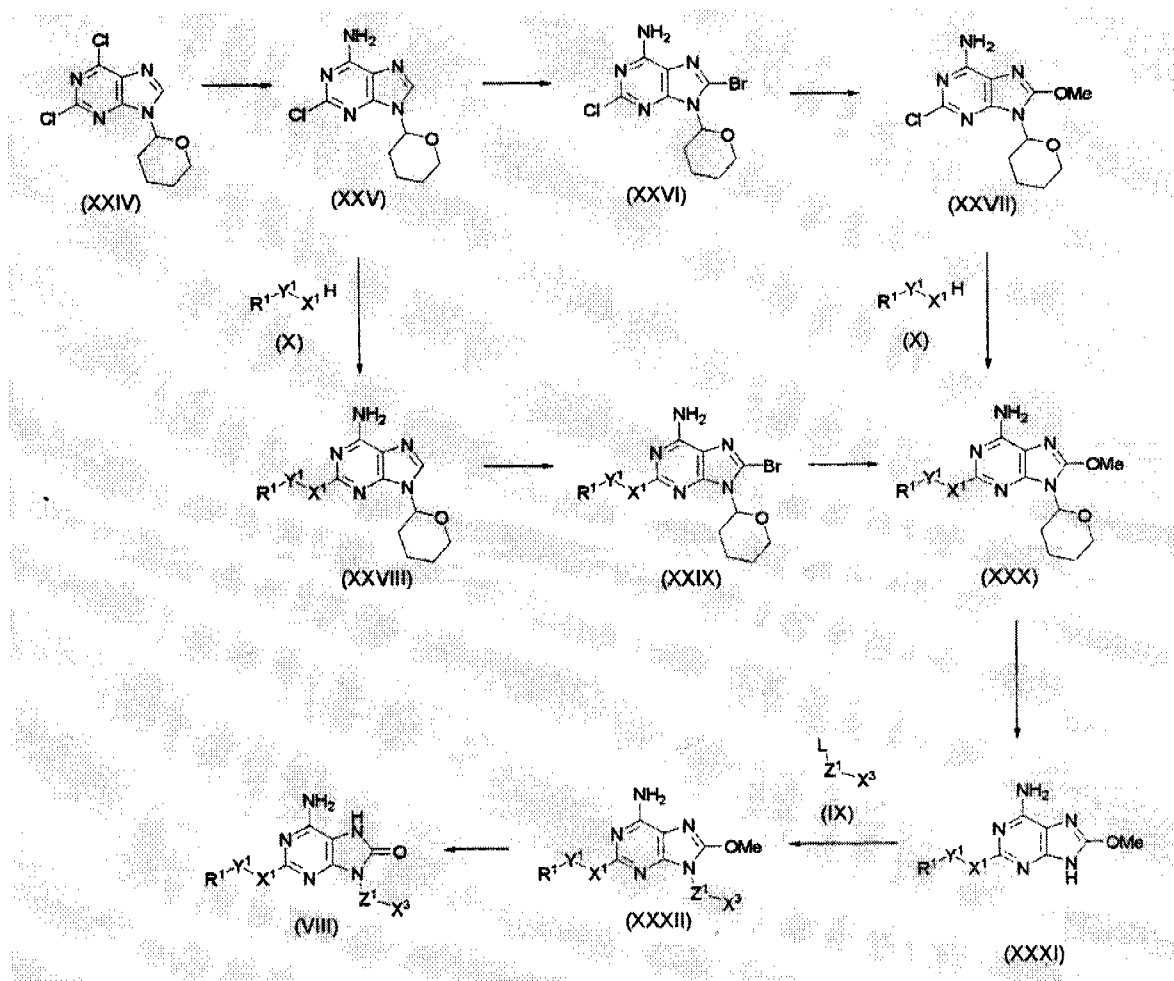
En donde el anillo A , n , R , R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , y Z^1 tienen el mismo significado de antes, y X^7 es CONR^5 o SO_2NR^5 .

El compuesto (XX) se puede obtener convirtiendo el compuesto (V) en donde X^3 es grupo carbóxi o grupo ácido sulfónico a un compuesto haluro de ácido y luego haciéndolo reaccionar con el compuesto (XXIII) en presencia o ausencia de una base. Como agente de halogenación, se puede hacer uso de cloruro de tionilo, cloruro de

fosforilo, pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo. Como solvente, se puede hacer uso de un hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno, un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y un solvente aprótico tal como tolueno y xileno. La temperatura de reacción se selecciona en un intervalo de cerca de 0°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente. Como base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina y 4-dimetilaminopiridina.

Cada etapa descrita en el método 3 de preparación se puede hacer usando como material de partida cualquiera de los compuestos de los métodos 1 y 2 de preparación hasta donde este no obstaculice las etapas de preparación después de la etapa de preparación actual, y se puede hacer por cualquiera de los esquemas de reacción descritos en los métodos de preparación 1 o 2. Además, en el método 3 de preparación, el compuesto de Formula (XX) se puede convertir al compuesto de Formula (XIX) por el método descrito en el método 1 de preparación.

Método 4 de Preparación



En donde L es un grupo saliente, y R^1 , Y^1 , X^1 , Z^1 y X^3 tienen el mismo significado de antes.

El compuesto (XXV) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto Formula (XXIV) con amoníaco en solución acuosa, un solvente orgánico o una mezcla de agua y un solvente orgánico.

El solvente orgánico incluye un alcohol tal como metanol, etanol, propanol y butanos, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglime, un solvente aprótico tal como acetonitrilo. La temperatura de reacción se selecciona de, por ejemplo, alrededor de temperatura ambiente hasta 200°C.

El compuesto Formula (XXVI) se puede obtener de la misma manera como se sinteriza el compuesto (III) utilizando el compuesto (XXV).

El compuesto (XXVII) se puede obtener por reacción del compuesto (XXVI) con metóxido de sodio.

Como solvente orgánico se hace uso de un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un solvente aprótico tal como dimetilformamida y un alcohol tal como metanol.

5 La temperatura de reacción se selecciona, por ejemplo, un intervalo entre temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

Además, el compuesto (XXVII) se puede obtener por tratamiento del compuesto (XXVI) con una solución alcalina acuosa que contenga metanol.

10 Como solución alcalina se hace uso de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino tal como una solución de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La temperatura de reacción se selecciona de, por ejemplo, un intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

El compuesto (XXX) se puede obtener de la misma manera que se sintetiza el compuesto (VIII) utilizando el compuesto (XXVII) en el método 1 de preparación.

15 Adicionalmente en la etapa desde el compuesto (XXV) hasta el compuesto (XXX), el compuesto (XXVIII) se prepara por el mismo método anterior, y se convierte en el compuesto (XXIX). El compuesto (XXX) también se puede obtener a partir del compuesto (XXIX).

El compuesto (XXXI) se puede obtener por tratamiento del compuesto (XXX) con ácido trifluoroacético en un solvente tal como metanol.

20 El compuesto (XXXII) se puede preparar utilizando el compuesto (XXXI) de la misma manera que se sintetiza el compuesto (II) a partir del compuesto (I), o la síntesis del compuesto (V) a partir del compuesto (IV) en el método 1 de preparación.

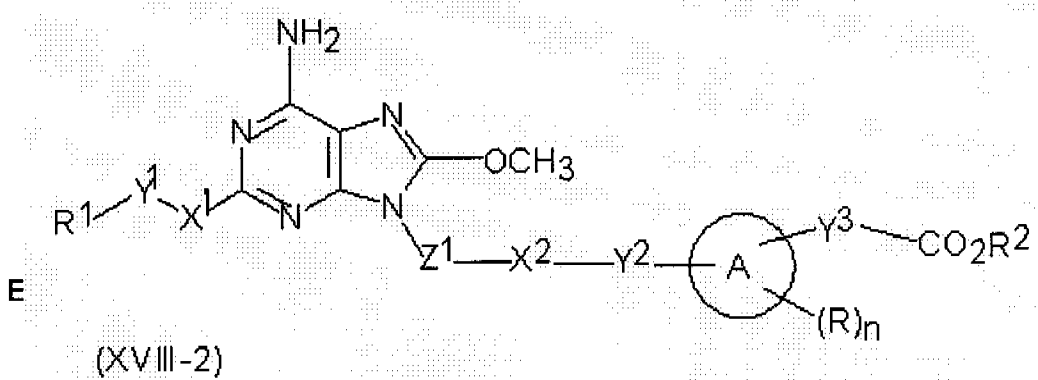
El compuesto (VIII) se puede obtener por tratamiento ácido del compuesto (XXXII).

25 Como ácido se puede hacer uso, por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

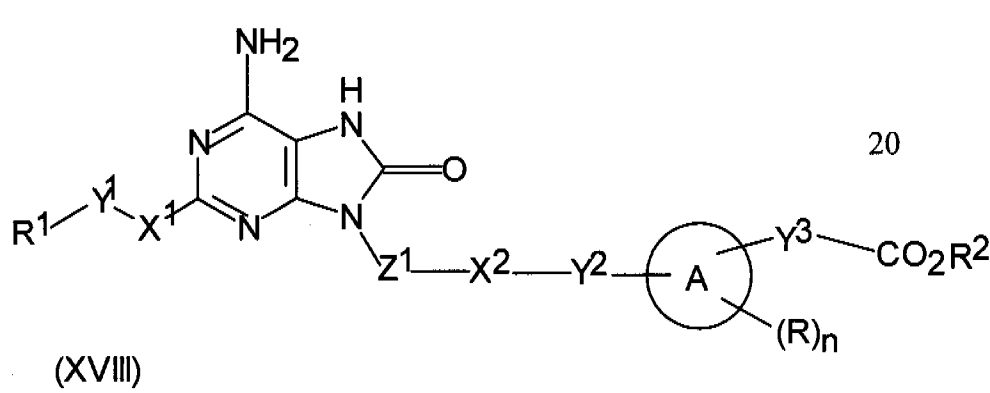
30 Como solvente, se puede hacer uso de, por ejemplo, agua, y una mezcla de agua y un solvente orgánico. El solvente orgánico se ejemplifica por un éter tal como dietiléter y tetrahidrofurano, un solvente aprótico tal como dimetilformamida y acetonitrilo y un alcohol tal como metanol y etanol. La temperatura de reacción se selecciona de, por ejemplo, un

intervalo desde temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

El compuesto (XXXII) donde X^3 representa un grupo saliente, grupo amino, grupo hidróxi, grupo mercapto, grupo carboxi o grupo ácido sulfónico se puede convertir en el compuesto (XVIII-2):



donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , y Z^1 tienen el mismo significado de antes, utilizando un método descrito en el método 3 de preparación mencionado anteriormente. Y luego, el compuesto (XVIII-2) se somete a desprotección del grupo metoxi por tratamiento ácido mencionado antes para preparar el compuesto (XVIII):



En donde el anillo A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , y Z^1 tienen el mismo significado de antes.

El compuesto (XXXII) también se puede someter a desprotección del grupo metoxi por el tratamiento ácido mencionado anteriormente para dar el compuesto 8-oxo (VIII), y luego el compuesto (VIII) se convierte en el compuesto (XVIII) utilizando el método 3 de preparación.

En un caso en donde el compuesto adenina de la presente invención, su intermedio o su compuesto de partida contengan un grupo funcional, se puede hacer opcionalmente una reacción para incrementar un átomo de carbono, una reacción para introducir un sustituyente o una reacción para la conversión del grupo funcional de acuerdo con una manera convencional para alguien versado en el arte en una etapa apropiada, principalmente en una etapa intermedia en cada uno de los métodos de preparación descritos en los métodos 1 o 2 de preparación. Para este propósito, se pueden utilizar los métodos descritos en "JIKKEN KAGAKU-KOZA (editado por NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN) o "Comprehensive Organic Transformation, R. C. Lalock (VCH Publishers, Inc 1989)". La reacción para incrementar un átomo de carbono incluye un método que comprende convertir un grupo éster en un grupo hidróximetilo utilizando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, que introduce un grupo saliente y luego introduciendo un grupo ciano. La reacción para conversión de un grupo funcional incluye una reacción para producir acilación o sulfonación utilizando un haluro de ácido, un haluro sulfonilo, etc., una reacción para hacer reaccionar un agente de alquilación tal como un alquilo halogenado, una reacción de hidrólisis, una reacción para formar enlace C-C tal como la reacción de Friedel-Crafts, y la reacción Wittig, y una reacción de oxidación, una reacción de reducción, etc.

En un caso en donde el compuesto de la presente invención o su intermedio contengan un grupo funcional tal como grupo amino, grupo carboxi, grupo hidróxi y grupo óxo, se puede utilizar opcionalmente una tecnología de protección y desprotección. Un grupo protector preferible, un método de protección y un método de desprotección se describen en detalle en "Protective Groups in Organic synthesis 2ª edición (Jon Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

El compuesto (1) de la presente invención y el compuesto intermedio para la producción de este se pueden purificar por un método conocido para el versado en el arte. Por ejemplo, la purificación se puede hacer por cromatografía de columna (e.g. cromatografía de columna de Silica Gel o cromatografía de intercambio iónico) o recristalización. Como solvente de cristalización, por ejemplo, se puede hacer uso de un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, un éter tal como dietiléter, un éster tal

como acetato de etilo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, una acetona tal como acetona, un hidrocarburo tal como hexano, un solvente aprótico tal como dimetilformamida y acetonitrilo, agua y una mezcla de dos o mas de éstos. Como otro método de purificación, se puede hacer uso de aquellos descritos en "JIKKEN KAGAKU-KOZA (editado por NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN) Vol. 1, etc.

En un caso donde el compuesto de Formula (1) de la presente invención contenga uno o mas carbonos asimétricos, su producción se puede hacer utilizando el material de partida que contenga aquellos carbonos asimétricos o introduciendo los carbonos asimétricos durante las etapas de producción. Por ejemplo, en el caso de un isómero óptico, este se puede obtener utilizando un material de partida óptimamente activo o haciendo una resolución óptica de un estado adecuado de las etapas de producción. El método de resolución óptica se puede hacer por un método de diasteromero que comprende permitir que el compuesto de Formula (1) o su intermedio formen una sal con un ácido óptimamente activo (e.g. un ácido monocarboxílico tal como ácido mandélico, N-bencilóxi alanina y ácido láctico, un ácido dicarboxílico tal como el ácido tartárico, tartrato de o-diisopropilideno y ácido málico, un ácido sulfónico como ácido alcanfor sulfónico y un ácido bromoalcanfor sulfónico) en un solvente inerte (e.g. un alcohol tal como metanol, etanol, y 2-propanol, un éter tal como dietiléter, un éster tal como acetato de etilo, un hidrocarburo tal como tolueno, un solvente aprótico tal como acetonitrilo y una mezcla de dos o mas de ellos).

En el caso donde el compuesto de Formula (1) o su intermedio contenga un grupo funcional tal como grupo carboxilo, el objeto también se puede alcanzar formando una sal con una amina óptimamente activa (e.g. una amina orgánica tal como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina y estricnina).

La temperatura de formación de la sal se selecciona desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente. Con el propósito de aumentar la pureza óptica, preferiblemente, la temperatura se incrementa una vez hasta la temperatura de ebullición del solvente. Se recupera la sal formada por filtración, el rendimiento se puede aumentar opcionalmente por enfriamiento. Una cantidad del ácido o amina óptimamente activos es de cerca de 0.5 a cerca de 2.0 equivalentes, preferiblemente alrededor de un equivalente,

relativo al sustrato. Una sal óptimamente activa con una pureza óptica alta se puede obtener opcionalmente por recristalización a partir de un solvente inerte (e.g. un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, un éter tal como dietiléter, un éster tal como acetato de etilo, un hidrocarburo tal como tolueno, un solvente aprótico tal como acetonitrilo y una mezcla de dos o mas de estos). Si es necesario, la sal resuelta ópticamente se puede convertir en una forma libre por tratamiento con un ácido o una base por el método convencional.

El compuesto 8-oxoadenina y su sal aceptable farmacéuticamente de la presente invención es útil como un inmuno-modulador y por lo tanto es útil como un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades asociadas con respuestas inmunes anormales (e.g. enfermedades auto-inmunes y enfermedades alérgicas) e infecciones virales y cánceres las cuales se requieran para activación de una respuesta inmune. Por ejemplo, el compuesto 8-oxoadenina y su sal aceptable farmacéuticamente es útil como un agente terapéutico y profiláctico para las enfermedades mencionadas en los siguientes numerales (1) – (8).

(1) Enfermedades respiratorias: asma que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por medicamentos (que incluye NSAID tales como aspirina e indometacina) e inducida por el polvo; intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema, bronquiectasia fibrosis quística, sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensitiva; fibrosis pulmonar que incluye alveolitos, fibrosa, criptogénica, neumonía intersticiales idiopáticas, complicaciones fibrosas en terapia anti-neoplásica e infecciones crónicas, incluyendo tuberculosis y aspergillosis y otras infecciones por hongos, complicaciones en el trasplante de pulmón, desordenas vasculares y tromboticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye tratamiento de tos crónica asociado con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica permanente y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre de heno)

poliposis nasal; infección viral aguda que incluye resfriado común e infección debida a virus Sincitiales, influenza, coronavirus, (incluyendo SARS) y adenovirus.

(2) (Piel) Psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad tipo tardía; fito y foto dermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, penfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vascularidades, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, ambas infectiva y no infectiva; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel diferente al melanoma y otras lesiones displásicas; desordenes inducidos por medicamentos que incluyen erupciones por drogas permanentes.

(3) (Ojos) blefaritis; conjuntivitis que incluye conjuntivitis alérgica permanente y primaveral; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; auto-inmune; desordenes degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis que incluyen oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, por hongos y por bacterias.

(4) (Genito-urinario) nefritis incluyendo intersticial y glomérulo-nefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y ulcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (ambas femenina y masculina).

(5) (Rechazo total de injertos) agudo y crónico siguiente, por ejemplo, a trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, medula ósea, piel o cornea o siguiente a transfusiones sanguíneas; o injerto crónico versus enfermedad huésped.

(6) Otros desordenas auto-inmunes y alérgicos que incluyen artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedades Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombositopénica ideopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-Ige, síndrome anti-fosfolípidos, síndrome de Sazary.

(7) (Oncológica) tratamiento de cánceres comunes que incluyen tumores en la próstata, seno, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estomago, piel y tumores

cerebrales y malignidades que afectan la medula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfo-proliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y linfoma de no-Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y tumores recurrentes, y síndromes paraneoplásicos.

5 (8) (Enfermedades infecciosas) enfermedades por virus tales como verrugas genitales, verrugas comunes. Verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, mollusco contagioso, viruela, VIH, VCM, VZV, rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, para-influenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mico-
10 bacteria aviar, leprosa; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades por hongos, clamidia, candida, aspergillus, meningitis por criptococos, neumonitis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma, leishmaniasis.

Los compuestos 8-oxoadenina o sales aceptables farmacéuticamente de éstos también se pueden utilizar como adyuvantes de vacunas.

El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención o sus sales aceptables
15 farmacéuticamente muestran una actividad que induce al interferón y/o una actividad supresora de la producción de IL-4 e IL-5, y por lo tanto muestra un efecto como un medicamento que tiene una actividad inmuno-moduladora específica contra células-T ayudantes tipo 1 (células Th1) / células-T ayudantes tipo 2 (células Th2), principalmente,
20 útiles preferiblemente como un agente profiláctico o terapéutico para el asma causada por la células Th2, y enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatosis atópica. Adicionalmente, debido a su actividad inmuno-activadora tal como la actividad que induce al interferón α , e interferón γ , es útil como un agente profiláctico o
25 terapéutico para el cáncer, una enfermedad viral causada por infección con virus tales como el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus VIH y virus de papiloma humano (VPH), infecciones por bacterias y dermatosis tales como psoriasis.

El compuesto de la presente invención no tiene limitación en cuanto a su administración, formulación y se administra oralmente o parenteralmente. La preparación para administración oral se puede ejemplificar por capsulas, polvos, tabletas, gránulos, granos finos, jarabes, soluciones, suspensiones, etc., y la preparación para administración
30 parenteral se puede ejemplificar por inyecciones, goteos, gotas para ojos, preparaciones

intra-rectales, inhalaciones, aspersiones (e.g. aspersiones, aerosoles, líquidos/suspensiones para cartuchos de aspersión para inhaladores o insufladores) lociones, geles, ungüentos, cremas, preparaciones transdérmicas, preparaciones transmucosas, collunariums, gotas para los oídos, cintas, parches transdérmicos, cataplasmas, polvos para aplicación externa y similares. Aquellas preparaciones se pueden hacer según las maneras conocidas, y también se pueden utilizar vehículos aceptables convencionalmente, rellenos, ligantes, lubricantes, estabilizantes, desintegrantes, agentes de amortiguación, agentes solubilizantes, agentes isotónicos, surfactantes, antisépticos, perfumes. Se pueden usar apropiadamente dos o más vehículos farmacéuticos.

Preparación líquidas tales como emulsiones y jarabes, entre las preparaciones para administración oral, se pueden preparar utilizando aditivos incluyendo agua; un azúcar tal como sacarosa, sorbitol y fructuosa; un glicol tal como polietileno glicol y propileno glicol; un aceite tal como aceite de sésamo, aceite de olivo y aceite de soya; un antiséptico tal como un éster del ácido p-hidroxibenzoico; un sabor tal como sabor de fresa y sabor de menta. La preparación sólida tal como capsulas, tabletas, polvos y gránulos se puede preparar utilizando un relleno tal como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol; un desintegrante tal como almidón y alginato de sodio; un lubricante tal como estearato de magnesio y talco; un ligante tal como alcohol polivinílico, hidróxipropil celulosa y gelatina; un sulfactante tal como un éster de un ácido graso; un plastificante tal como glicerina.

Las preparaciones líquidas tales como inyecciones, goteos, gotas para ojos y gotas para oídos, entre las preparaciones para administración parenteral, se pueden preparar preferiblemente como preparaciones líquidas isotónicas esterilizadas. Por ejemplo, las inyecciones se pueden preparar utilizando un medio acuoso tal como una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa. La preparación para administración intra-rectal se puede preparar utilizando un vehículo tal como mantequilla de cacao, usualmente en la forma de supositorio.

Los ungüentos, cremas y geles contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0.01-10% p/p, y ellos se pueden incorporar a un agente espesante adecuado para una base acuosa u oleosa y/o un agente gelificante y/o un solvente. La base se ejemplifica por agua y/o aceite tal como parafina líquida, un aceite vegetal tal como aceite de araquís y aceite de castor, un solvente tal como polietileno glicol, y así sucesivamente. El agente espesante y el agente gelificante se ejemplifican por parafinas suaves, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietileno glicol, grasa de ovejo, cera de abejas, corboximetileno y derivados de la celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o emulsificante no iónicos.

Las lociones contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0.01-10% p/p, y se pueden preparar con el uso de una base acuosa u oleosa, generalmente pueden contener emulsificantes, estabilizantes, agentes dispersantes, inhibidores de precipitación y también agentes espesantes.

Los polvos para uso externo contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 0.01-10% p/p, y se pueden formular utilizando bases de polvo adecuadas tales como talco, lactosa y almidón.

Los goteos se pueden formular utilizando una base acuosa o no acuosa y pueden contener agentes dispersantes, agentes solubilizantes, inhibidores de precipitación o antisépticos.

Las aspersiones se pueden formular en solución acuosa o en dispersión utilizando un propelente líquido adecuado, o en un aerosol distribuido a partir de un empaque presurizado tal como un inhalador de dosis medida.

Los aerosoles adecuados para inhalación pueden ser una suspensión o solución acuosa, y generalmente contienen el compuesto de la presente invención y un propelente adecuado tal como fluorocarbonados, clorofluorocarbonados que contienen hidrógeno y mezclas de estos, particularmente hidrofluoroalcano, específicamente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de ellos. Los aerosoles pueden contener opcionalmente excipientes adicionales bien conocidos en el arte tales como un agente surfactante, (e.g., ácido oleico o lecitina) y un co-solvente tal como etanol.

Las capsulas de gelatina o cartuchos utilizados para inhaladores o insufladores se pueden formular utilizando mezclas de polvo de los compuestos utilizados en la presente invención y una base en polvo tal como lactosa y almidón. Ellos contienen el compuesto de la presente invención usualmente en una cantidad de 20µg-10mg. Como un método alternativo el compuesto de la presente invención se puede utilizar sin utilizar excipientes tales como lactosa.

El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención preferiblemente se administra parenteralmente como una preparación para administración tópica. La preparación adecuada se ejemplifica por ungüentos, lociones, cremas, geles, cintas, parches transdérmicos, cataplasmas, aspersores, aerosoles, soluciones/suspensiones acuosas para cartuchos de aspersores para inhaladores o insufladores, gotas para ojos, gotas para oídos, gotas nasales, polvos para administración externa y así sucesivamente.

Una relación del compuesto activo de la presente invención en la preparación para administración tópica de la presente invención esta, aunque depende de la formulación, generalmente entre 0.001-10% p, preferiblemente 0.005-1%. La relación utilizada en polvos para inhalación o insuflación es 0.1-5%.

En caso de aerosoles, el compuesto de la presente invención esta contenido preferiblemente en una cantidad de 20-2000µg, mas preferiblemente de cerca de 20µg-500µg por cada una de las cantidades medidas o una cantidad asperjada. La dosificación es una o varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 o 8 veces, y se administran una a tres unidades cada vez.

El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención, preferiblemente el compuesto (1) en donde R² es excepto un átomo de hidrogeno, su tautómero o su sal aceptable farmacéuticamente puede mostrar la actividad farmacéutica en el sitio de administración en caso de administración tópica, y además ellas pueden ser útiles como preparaciones farmacéuticas para administración tópica caracterizadas porque muestran actividad farmacológica no sistémica porque los compuestos se convierten *in vivo* por una enzima en diferentes compuestos (compuestos de degradación) que tienen solamente un efecto médico sustancialmente reducido. El efecto médico utilizado aquí mediante una

actividad farmacológica del compuesto, incluye específicamente una actividad inductora del interferón, y una actividad supresora de la producción de IL-4 y/o IL-5.

El efecto medico de los compuestos degradados es preferiblemente 10 veces, mas preferiblemente 100 veces, aun mas preferiblemente 1000 veces más reducido comparado con aquel del compuesto origen.

La actividad farmacológica se puede medir por cualquiera de los métodos convencionales de evaluación, preferiblemente por un método de evolución *in vitro*. Ejemplos específicos de los métodos se describen en Method in ENZYMOLOGY (Academic Press) un método utilizado disponible comercialmente kits de ELISA (e.g. AN'ALYSA (Sistema de inmuno-ensayo)) y un método descrito en los ejemplos de la presente especificación.

Por ejemplo, para medir la actividad inductora del interferón con bio-ensayos utilizando células de vaso de ratón, se puede comparar la cantidad de cada inducción de interferón (IU/mL a la misma concentración del compuesto origen (el compuesto de la presente invención) y el compuesto degradado.

Se ilustra la actividad farmacológica, la actividad *in vivo* causada por la actividad inductora del interferón. Dicha actividad *in vivo* incluye actividad activadora inmune, síntomas similares a la influenza, etc. La actividad activadora inmune incluye la inducción de la actividad citotóxica tal como células asesinas naturales, etc. Los síntomas similares a la influenza incluyen fiebre, etc. La fiebre significa la elevación en la temperatura corporal de un mamífero, por ejemplo, en el caso de un humano, la fiebre significa que la temperatura corporal se aumenta más que la temperatura normal.

La administración tópica no se limita al método de administración, y la administración se hace en un caso de administración vía la cavidad nasal, alvéolos o vías aéreas, por aireación o inhalación, en caso de administración a la piel por diseminación sobre la piel, y en caso de administración a los ojos por goteo en los ojos, etc. La administración preferible es la aireación e inhalación.

Se puede confirmar que cuando la composición farmacéutica para administración tópica de la presente invención se administra tópicamente, el compuesto de la presente invención en ella se convierte en un compuesto degradado en la sangre, etc., en humanos

o animales por ejemplo, por su tiempo de vida media en el suero o en el hígado S9 *in vitro*. El método de prueba para determinar *in vitro* el tiempo de vida media del compuesto de la presente invención se conoce.

En el ensayo de medición *in vitro*, el compuesto de la presente invención se metaboliza en hígado S9 y su tiempo de vida media preferiblemente no es mayor de 60 minutos, más preferiblemente no mayor de 30 minutos y aun mas preferiblemente no mayor de 10 minutos.

Además, el compuesto de la presente invención se metaboliza en suero, y su vida media preferiblemente no es mayor de 60 minutos, más preferiblemente no mayor de 30 minutos y aun más preferiblemente no mayor de 10 minutos.

Se ejemplifica como el compuesto degradado, el compuesto de formula (1) en donde R^2 es un átomo de hidrogeno, cuando el compuesto origen es el compuesto de Formula (1) en donde R es un grupo excepto un átomo de hidrogeno.

El método para medir la vida media en hígado S9 es como sigue. Principalmente, el compuesto de la presente invención es una solución de hígado S9 y se incuba a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ por 5 minutos a 2 horas. Mediante análisis cuantitativo con HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), etc., en el intervalo definido se calcula la cantidad del compuesto de la presente invención que permanece en la solución de hígado S9, la constante de velocidad de enfriamiento y el tiempo de vida media. El método específico se describe en el ejemplo.

La solución de hígado S9 aquí utilizada, significa el producto obtenido por la homogenización del hígado de un mamífero en una solución acuosa tal como solución salina fisiológica, una solución de sacarosa y una solución de KCl y luego por recuperación del sobrenadante mediante centrifugación 9000xg. La solución acuosa usualmente se utiliza en una cantidad de 2 a 4 veces la del hígado. El mamífero incluye humano, perro, conejo, cerdo de guinea, ratón y rata. El hígado S9 opcionalmente se puede utilizar después de la dilución con una solución amortiguadora.

El método de medición para la vida media en suero, de la presente invención es como sigue. Principalmente, el compuesto de la presente invención es una solución de suero y se incuba a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ por 5 minutos a 2 horas. Mediante análisis cuantitativo con

HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), etc., en el intervalo definido se calcula la cantidad del compuesto de la presente invención que permanece en la solución de suero, la constante de velocidad de enfriamiento y el tiempo de vida media.

5 El suero aquí utilizado significa una fracción sobrenadante obtenida sacando los hemocitos y factor de coagulación sanguíneo desde la sangre por centrifugación, etc., y se puede utilizar después de la dilución con una solución amortiguadora.

10 La invención además se refiere a terapias combinadas en donde un compuesto de Formula (1) o una sal aceptable farmacéuticamente o una composición farmacéutica o formulación, comprende un compuesto de Formula (1) que se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o mas de las condiciones listadas.

15 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, COPD, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), inhibidores tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel) inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa (COX)-1/COX-2, bien sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácido propiónico, tal como naproxeno, flubiprufeno, fenoprofeno, ketoprofeno, e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenamico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (bien sea por administración tópica, oral, intramuscular, intravenosa o por rutas intra-articulares); metotrexato, lefunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro
20 parenterales u orales.
25

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol
30

hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos piridinil sustituidos 2-cianonaftaleno tales como L-739,010; compuestos 2-cianoquinolina tales como L-746,530; compuestos indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

5 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste de compuestos fenotiazina tales como L-651, 392; compuestos amidino tales como CGS-25019; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos
10 tales como Zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como las metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina; e inhibidores selectivos de la isoenzima
15 PDE incluyendo inhibidores PDE₄ e inhibidores de la isoforma PDE_{4D}, e inhibidores de PDE₅.

 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor de istaminas tipo 1 tales como Cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina,
20 astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, mizolastina, las cuales se aplican oralmente, tópicamente o parenteralmente.

 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor tipo 2 de istamina gastroprotectora.

25 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor tipo 4 de la istamina.

 La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista adrenoceptor alfa-1/alfa-2, un agente simpatomimetico vasoconstrictor, tales como propilhexedrina, fenilefrina,

fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tramazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio, pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista beta-adrenoceptor (incluyendo receptores beta subtipos 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con una cromona, incluyendo cromoglicato de sodio y nedocromil sódico.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) mimético.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado, tal como flunisolida, triamcinolona acetónida, beclometazona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona fluroato.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de las metaloproteasas matriz (MMPs), i.e., estromelisina, collagenasa, gelatinasa, agrecanasa; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11), MMP-9 y MMP-12.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función receptora de la quimoquina tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1,

CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 (para la familia C-X3-C)

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o un modulador de la función citoquina que incluye agentes que actúan sobre las rutas de señalización de la citoquina, tal como el alfa-, beta-, y gama- interferón; interleuquinas (IL) que incluyen IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleuquina.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con una inmuno-globulina (Ig), una preparación Ig o un antagonista o una función Ig que modula el anti-cuerpo tal como anti-Ige (omalizumab).

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con talidomida y derivados, o agentes anti-inflamatorios aplicados de forma sistémica o tópicamente tales como retinoides, ditranol, y calcipotriol.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anti-bacterianos que incluyen derivados de la penicilina, tetraciclinas, macrolidas, beta-lactamas, fluoroquinolones, y aminoglicosidos inhalados; y agentes anti-virales que incluyen aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavirand oseltamavir; inhibidores de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir; inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, y zidovudina, inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa tales como nevirapina, efavirenz.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un compuesto de la invención junto con agentes usados para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados a ser usados en las terapias de combinación incluyen:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplasicos y combinaciones de estos los cuales se usan como agentes anti-cáncer, tales como agentes de alquilación por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, nitrógeno mustard, melfalan, clorambucil, busulfan, y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, antifolatos tales como raltitrexer, metotrexato, citosina

arabinosido, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos anti-tumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicin, bleomicin, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes anti-micóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina, y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecan y campotecinas);

(ii) Agentes citostáticos tales como antioestrogenos (por ejemplo tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores abajo del receptor oestrogeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin) progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozole, letrozole, vorazole y exemestane) e inhibidores de la 5 α - reductasa tal como finasteride;

(iii) Agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de plasminogeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, inhibidores del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidermal (por ejemplo la familia EGFR inhibidores de la tirosina quinasa tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774 y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimientos de los hepatocitos;

(v) Agentes anti-angiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento

celular endotelial anti-vascular bevacizumab, compuestos divulgados en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

5 (vi) Agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) Terapias anti-sentido, por ejemplo aquellas que se dirigen a los blancos antes listados, tales como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;

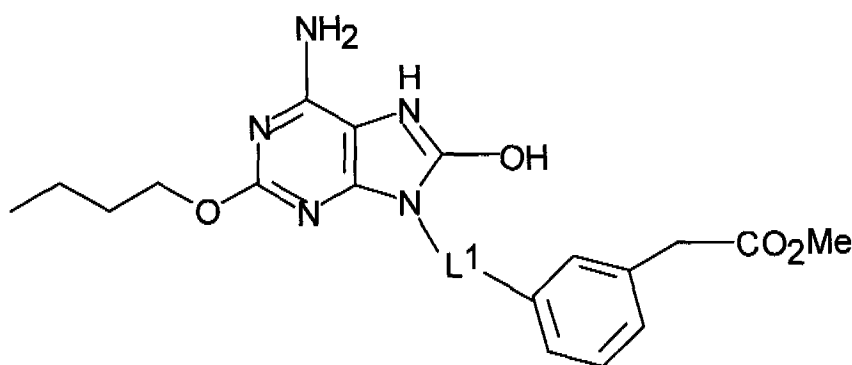
10 (viii) aproximaciones a la terapia génica, incluyendo por ejemplo aproximaciones al reemplazo de genes aberrantes tales como el aberrante p53 o el aberrante BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia génica dirigida de enzima prodroga) aproximaciones tales como aquellas que utilizan citosina, deaminasa, timidina quinasa o enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para incrementar la tolerancia en pacientes a la
15 quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia a multidroga; y

(ix) aproximaciones a la inmuno-terapia, incluyendo por ejemplo aproximaciones ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de la colonia granuloso macrófago, aproximaciones a la disminución de la energía de las
20 células T, aproximaciones utilizando células inmunes-transfectadas, tales como células dendríticas, citoquinas transfectadas, aproximaciones utilizando líneas celulares tumorales citoquina transfectadas y aproximaciones utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

Los compuestos de la presente invención se ilustran en las siguientes tablas 1 a 29, pero no se limitan a estos compuestos. Pero en estas Tablas los compuestos de la
25 presente invención se muestran por conveniencia en una forma Tipo 8-hidróxi y esta no es diferente de la forma tipo 8-óxo.

Tabla 1

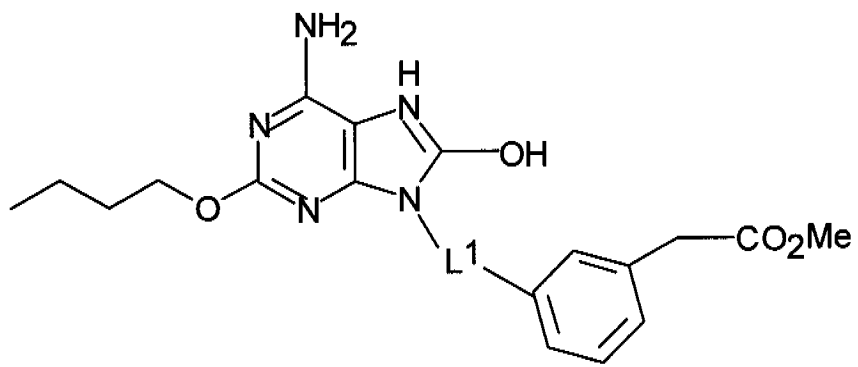
5



-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ ^o (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ S-	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ S-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₄ S-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)-	-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO-	-(CH ₂) ₄ CO-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCO-	-CH ₂ COCH ₂ -

Tabla 2

5



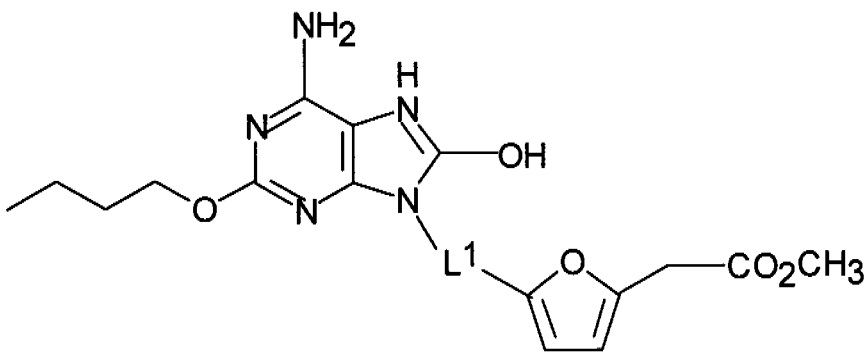
-L ¹ -
-(CH ₂)SO ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -

-L ¹ -
-(CH ₂) ₄ NHCO-
-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -
-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-
-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-
-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO-
-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHCO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -

-L ¹ -
-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂)COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-CH ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ CONH-
-(CH ₂) ₃ CONH-
-CH ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ -
-CH ₂ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)-
-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
-CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂)CON(CH ₃)CH ₂ -

Tabla 3

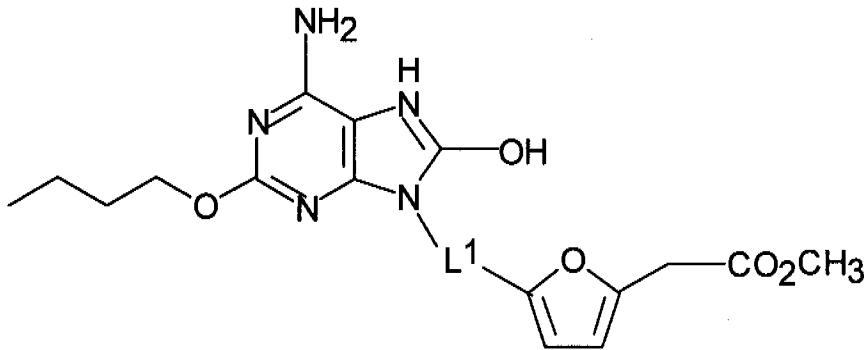
5



-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ S-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ S-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)-	-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₄ S-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ CO-
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO-	-CH ₂ COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCO-	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -

Tabla 4

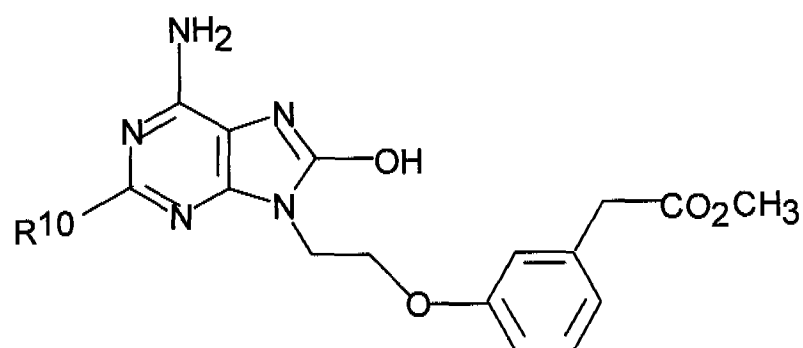
5



-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHCO-	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ -
-(CH ₂) ₄ SO ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	-CH ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHCO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂)CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -	
-(CH ₂) ₄ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -	
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -	

Tabla 5

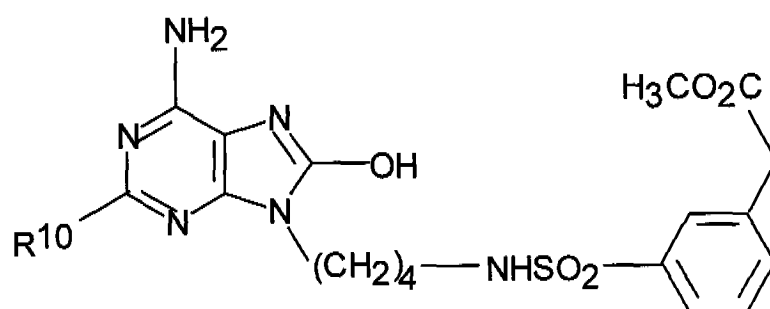
5



$-\text{R}^{10}-$	$-\text{R}^{10}-$	$-\text{R}^{10}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Tabla 6

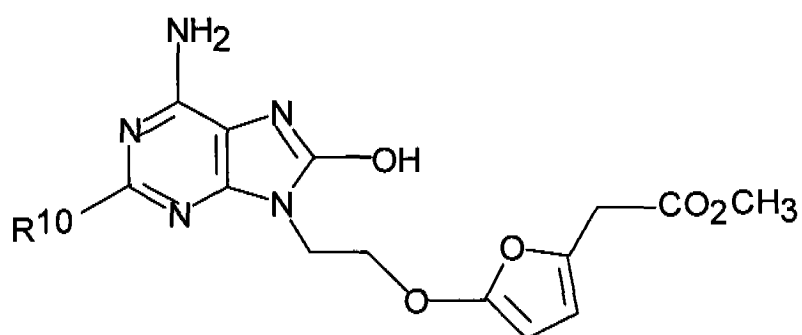
5



R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -
-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₄ CH ₃	-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OH	-S(CH ₂) ₂ OH	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ OH	-S(CH ₂) ₃ OH	-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-S(CH ₂) ₄ OH	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-S(CH ₂) ₃ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	
	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	

Tabla 7

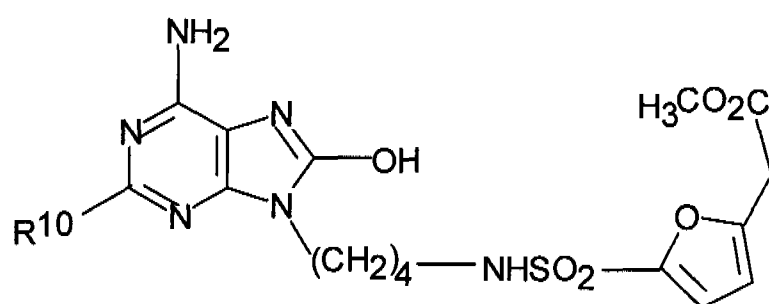
5



-R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -
-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-R ¹⁰ -
-O(CH ₂) ₄ CH ₃	-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OH	-S(CH ₂) ₂ OH	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OH	-S(CH ₂) ₃ OH	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-S(CH ₂) ₄ OH	-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃	-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-S(CH ₂) ₃ OCH ₃	-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	
	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	

Tabla 8

5



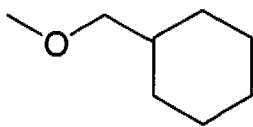
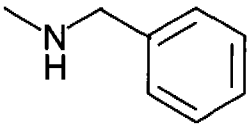
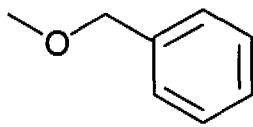
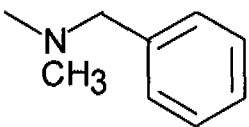
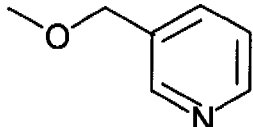
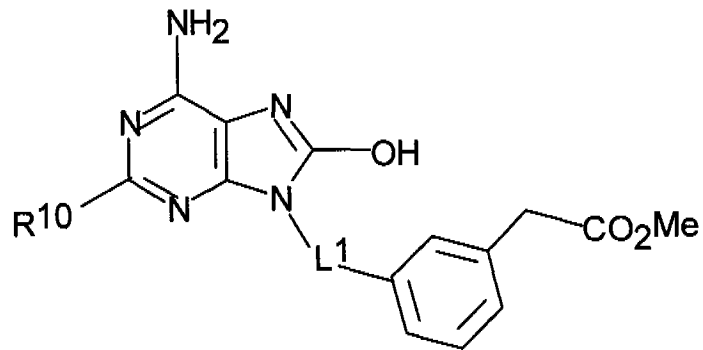
$-R^{10}-$	$-R^{10}-$	$-R^{10}-$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
		

Tabla 9

5

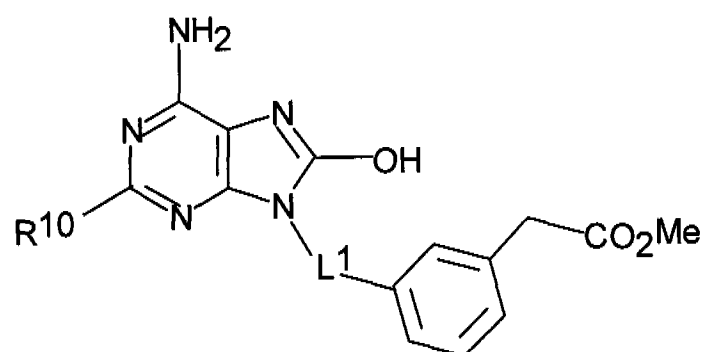


$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

10

Tabla 10

5



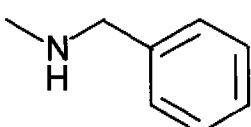
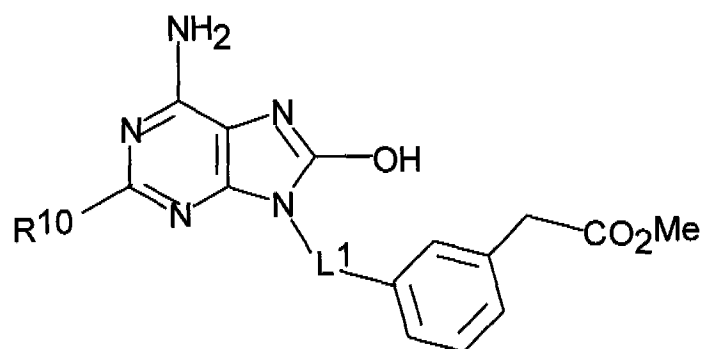
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

Tabla 11

5



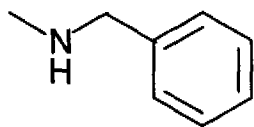
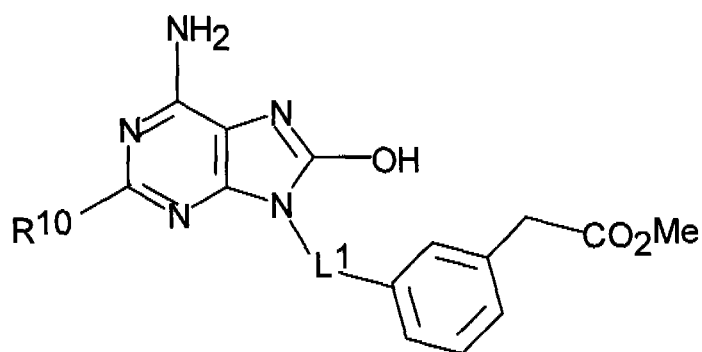
$-\text{R}^{10}-$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NCH}_3-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{NCH}_3-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NCH}_3\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2-$
$-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3-$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_3-$

Tabla 12

5



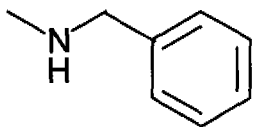
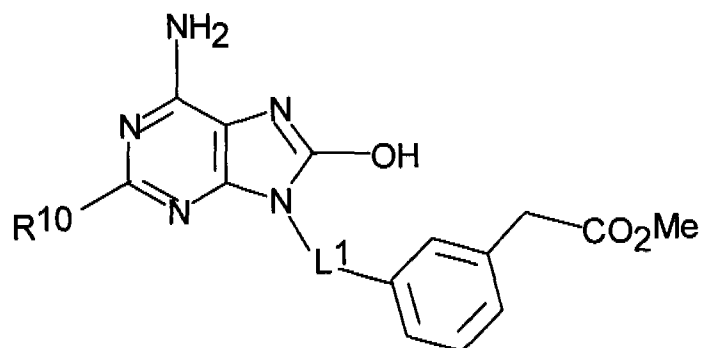
-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ NCH ₃ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCO-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ NHCO-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO-
	-(CH ₂) ₂ NCO-
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ -

Tabla 13

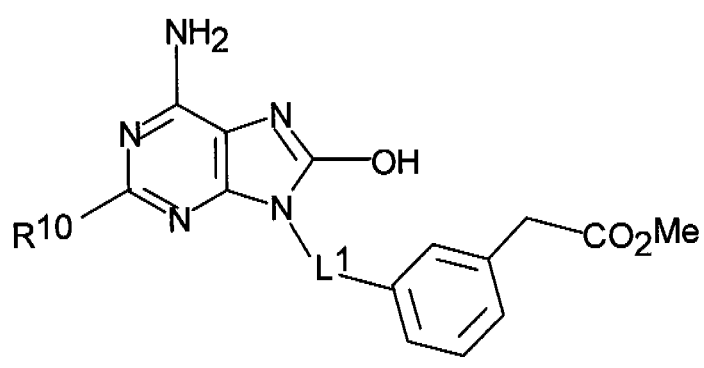
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NH SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NH SO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH SO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Tabla 14

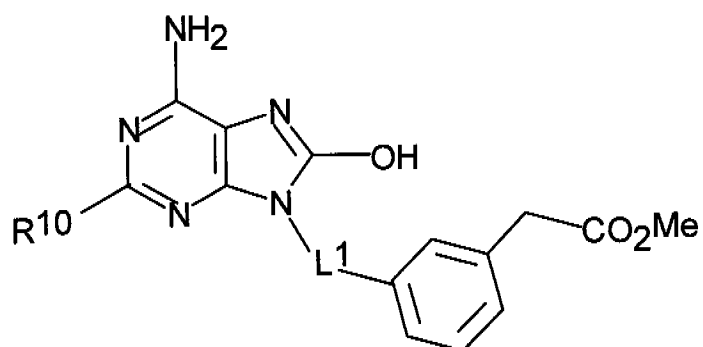
5



-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CO-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ CO-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CO-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ COCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ -
	-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CONH-

Tabla 15

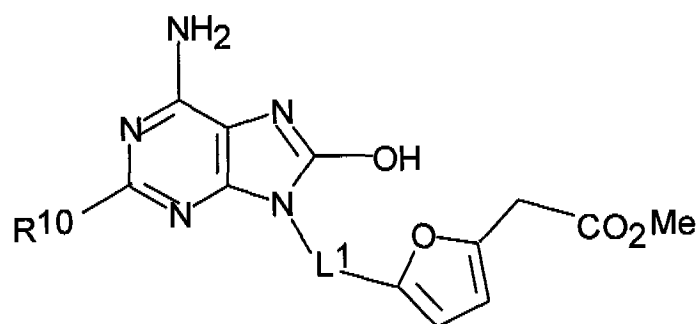
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

Tabla 16

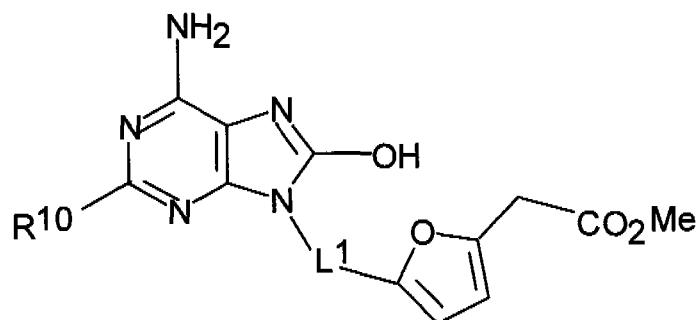
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

Tabla 17

5



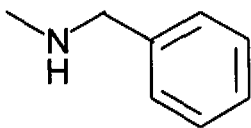
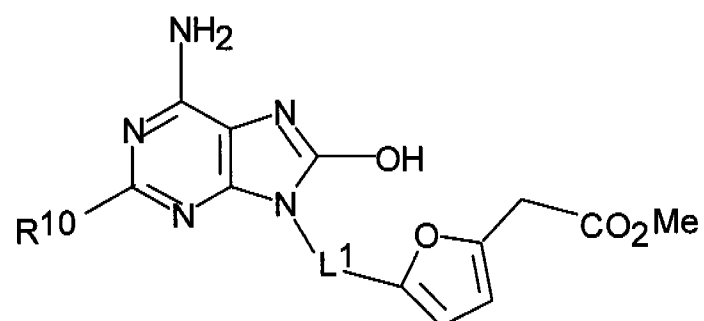
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

Tabla 18

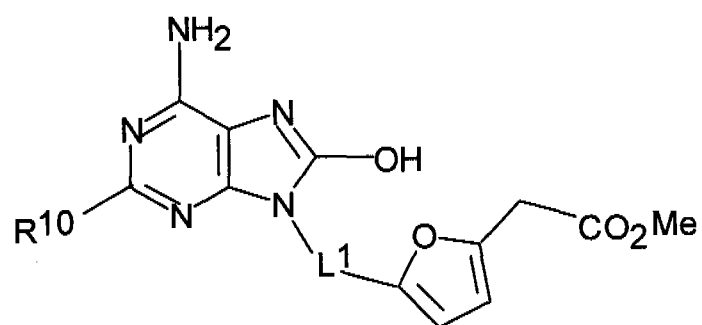
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3-$

Tabla 19

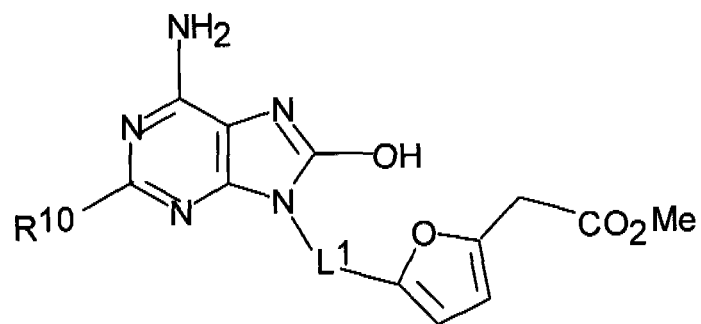
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

Tabla 20

5



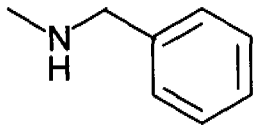
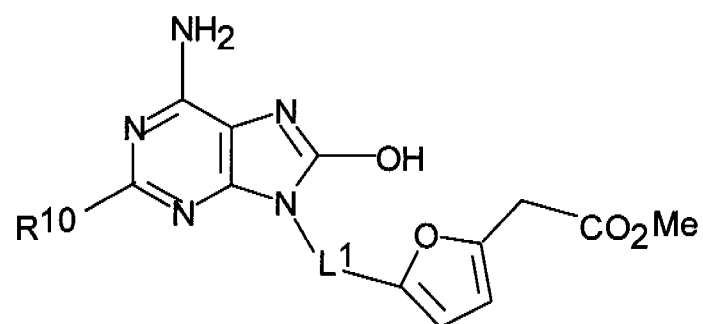
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NH SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NH SO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH SO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Tabla 21

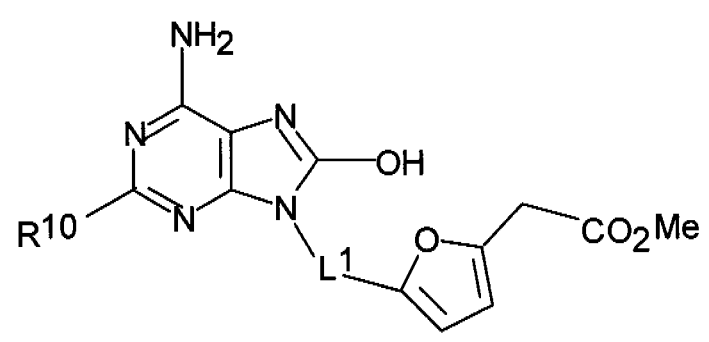
5



$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

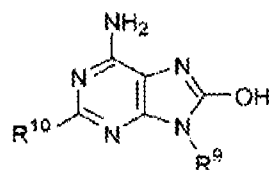
Tabla 22

5



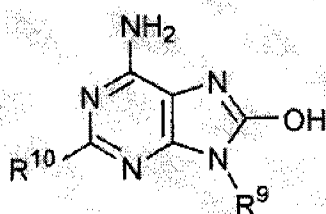
-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CONH-
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CONH-
-S(CH ₂) ₂ OH	-CH ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)-
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
	-(CH ₂) ₃ CONH-

Tabla 23



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-C_6H_4-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-C_6H_4-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2(CH_2)_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-C_6H_4-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-C_6H_4-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2NH(CH_2)_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-C_5H_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)-C_6H_4-CH_2CO_2CH_3$

Tabla 24



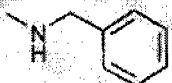
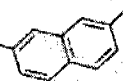
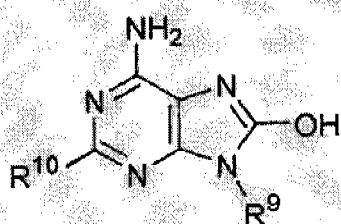
$-R^{10}$	$-R^8$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3O$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4O$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2$ -  - CO_2CH_3
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2S$ -  - CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3S$ -  - H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S$ -  - CO_2CH_3
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

Tabla 25



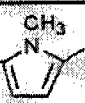
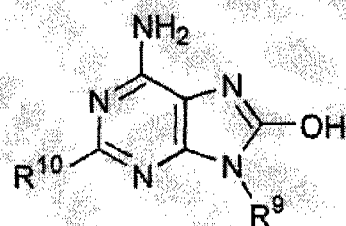
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SON(CH_3)-$  $-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$  $-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$  $-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NH-$  $-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NH-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3NHCH_2-$  $-CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)-$  $-CH_2CO_2CH_3$

Tabla 26



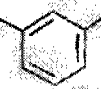
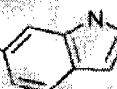
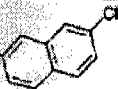
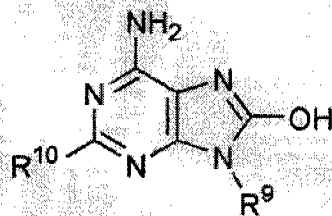
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)-$  $-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$  $-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHCO-$  $-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$  $-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$  $-CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$

Tabla 27



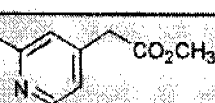
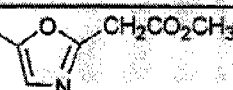
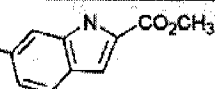
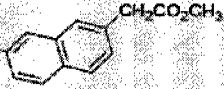
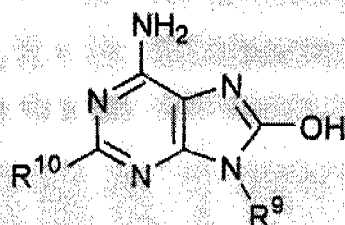
$-R^{10}$	$-R^8$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOO$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2$ 
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2$ 
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2$ 
	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2$ 
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$ 
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH$ 

Tabla 28



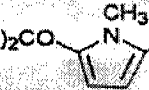
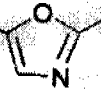
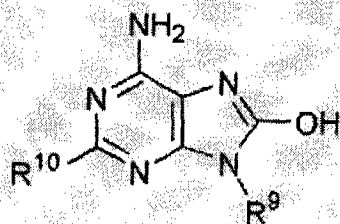
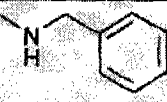
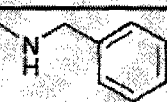
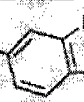
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CO-$  $-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CO-$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4CO-$  H_3CO_2C-
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2COCH_2-$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH-$  $CH_2CO_2CH_3$

Tabla 29



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CONH$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CONH$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3CONH$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$  CO_2CH_3
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  $CH_2CO_2CH_3$

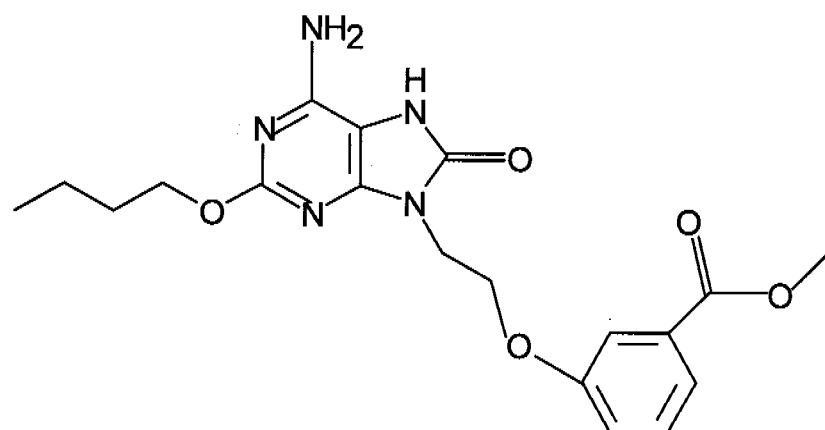
En adelante, la presente invención además se ejemplifica en detalle con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Comparación y Ejemplos de Referencia, pero la presente invención no se limita a ellos. En los siguientes ejemplos, las estructuras químicas se muestran por conveniencia en una forma tipo 8-hidróxi y esta no se diferencia del tipo 8-oxo.

Cuando no se señale otra cosa, el solvente orgánico fue secado sobre sulfato de magnesio.

RPHPLC significa HPLC preparativa en fase inversa utilizando Waters Symmetry C8, columnas Xterra o Gemini y utilizando como fase móvil, acetonitrilo y bien sea solución acuosa de acetato de amonio o amoniaco o ácido trifluoroacético. La columna de cromatografía se hizo utilizando silica gel.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi)etil] adenina



A (400mg, 1.04mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina en cloroformo (10mL) obtenidos en el ejemplo 2 de referencia se agrego acetato de sodio (283mg, 1.56mmol), y bromo (78μL, 1.56mmol) gota a gota enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó bicarbonato de sodio (1mL) y tiosulfato de sodio saturado (2mL) y se agitó por 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (metanol 5%).

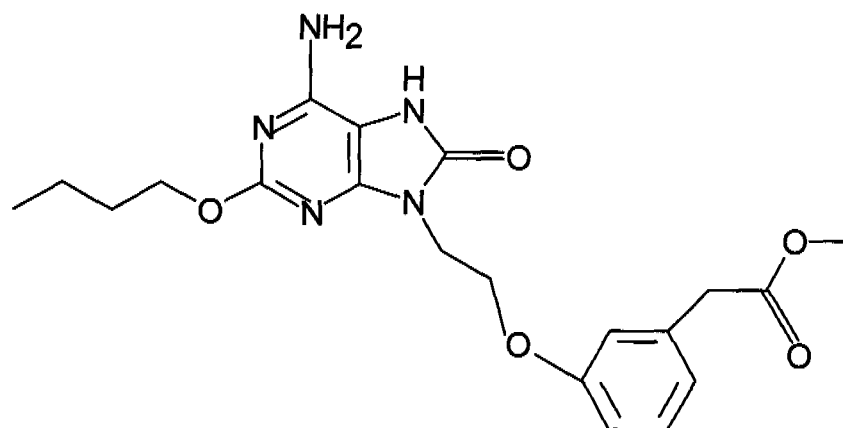
La capa orgánica se lavó con agua, se saturó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

silica gel para dar un bromo compuesto. Al bromo compuesto obtenido se agregó metanol (10 mL) e hidróxido de sodio 2.5N (16ml), y la mezcla se agitó a 85°C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó agua, y el precipitado se recogió por filtración. Se adicionó a éste metanol (15 mL) y ácido sulfúrico concentrado (300 µL) y el producto resultante se calentó a 85°C por 2.5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, y el producto resultante se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. El precipitado sólido se colectó por filtración para dar 215 mg (0.54 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 52%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.89 (1H, brs), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.43 (2H, brs), 4.36-4.34 (2H, m), 4.08-4.04 (4H, m), 3.82 (3H, s), 1.63-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 2

Síntesis de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilmetilfenoxi)etil] adenina

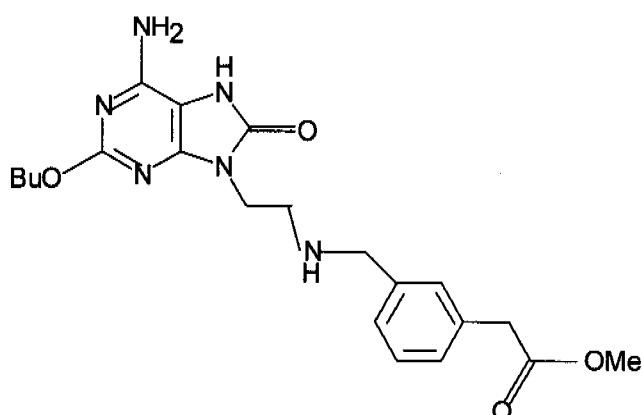


A partir de 160mg (0.40mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonil metilfenoxi) etil] adenina obtenido en el ejemplo 3 de referencia de la misma manera que el Ejemplo 1, el compuesto título se obtuvo como un sólido blanco en una cantidad de 49 mg (0.12 mmol) rendimiento: 29%.

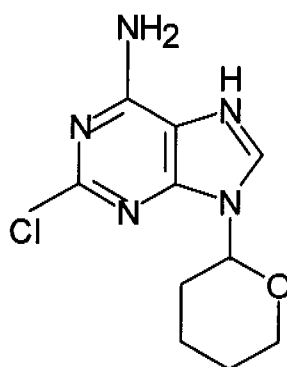
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (1H, s), 7.20 (1H, td, $J = 1.5, 7.4$ Hz), 6.84-6.81 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 1.39-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

5 Ejemplo 2-1

Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino) metilfenil] acetato



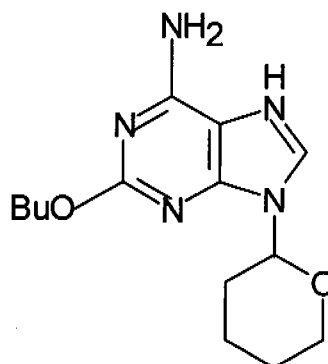
(i) 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-6-amina



(55g) de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina se disolvieron en una solución 7N de amoníaco en metanol, y se calentó en un recipiente sellado a 100°C por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dejó en reposo toda la noche y se filtró para dar el compuesto título. Rendimiento: 40g (80%).

^1H NMR δ (CDCl_3) 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, bs), 5.71 (1H, dd), 4.15-4.22 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 1.27-2.12 (6H, m).

(ii) 2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-6-amina

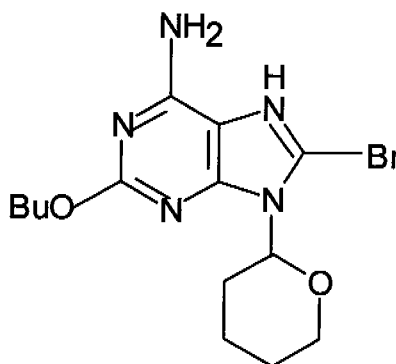


El compuesto (40g) obtenido en la etapa

(i) se disolvió en una solución de butóxido de sodio en butanol al 19%, y se calentó a reflujo por 6 horas. La suspensión obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de solventes de isohexano y dietil éter para cristalizar. Los cristales resultantes se separaron por filtración para dar el compuesto título. Rendimiento: 19g (64%).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.87 (1H, s), 5.56-5.68 (3H, m), 4.31-4.35 (2H, t), 4.14-4.17 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 1.49-2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

(iii) 8-bromo-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-6-amina

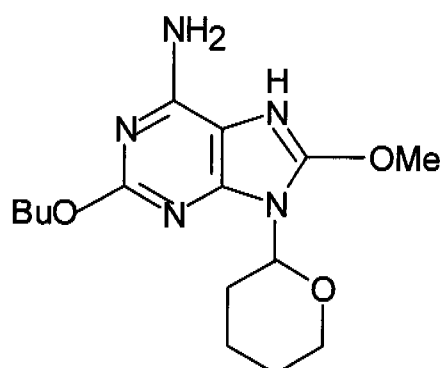


El compuesto (30g) obtenido en la etapa anterior (ii) se disolvió en diclorometano (200mL), y se agitó a temperatura ambiente, se agregaron lentamente (27g) de N-bromosuccinimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 20%, y la capa acuosa separada

se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se saturó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó. La solución obtenida se filtro a través de silica gel y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de solventes de isohexano y dietil éter para cristalizar, el cual se colectó por filtración para dar 26g de un producto. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: isohexano) para dar un producto de 2.5g. Según los productos combinados, el compuesto título obtenido totalmente fue de 28.5g (75%) como un sólido amarillo. Punto de fusión 148-150°C.

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.59-5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48-1.83 (8H, m), 0.98 (3H, t).

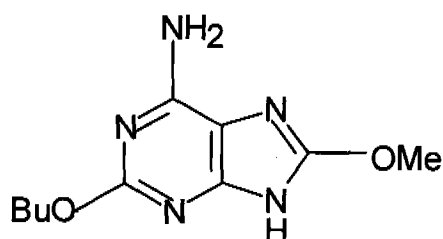
(iv) 2-butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-6-amina



Bajo atmósfera de nitrógeno, a (400 mL) de metanol se agregaron (3.7g) de sodio. A la solución obtenida se agrego el compuesto obtenido en la etapa (III) (28.5g) y la mezcla se calentó a 65°C por 9 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se agregaron a ella (500mL) de agua. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada, seguido de concentración. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto título. Producto: 14.2g (98%).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.51 (1H dd), 5.28 (2H, bs), 4.29 (2H, t), 4.11-4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 2.05 (1H, d), 1.47-1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

(v) 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina trifluoro acetato.

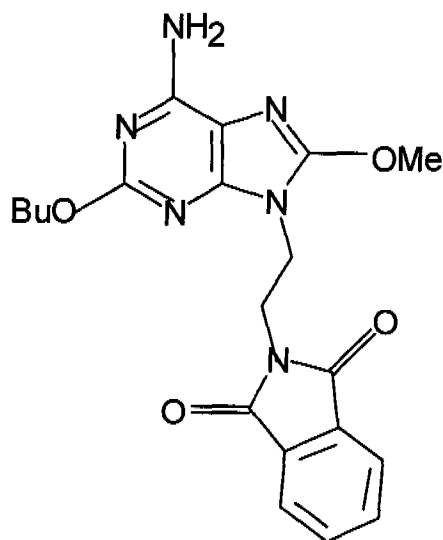


TFA

El compuesto obtenido (24g) en la etapa (iv) se disolvió en (300mL) de metanol y a este se le agrego (30mL) de trifluoroacético, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas y se concentró a presión reducida. A esta se agrego una mezcla de metanol y acetato de etilo para precipitar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 21g (80%).

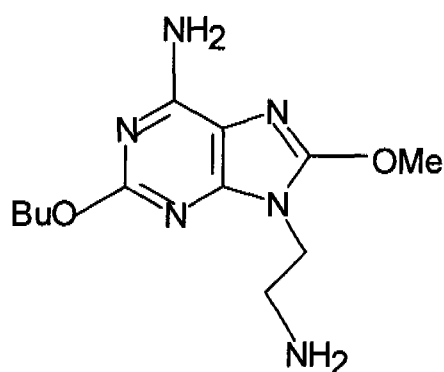
^1H NMR δ (CD_3OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quinteto), 1.50 (2H, sexteto), 0.99 (3H, t).

(vi) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) etil]-1H-isoindol-1,3(2H) diona.



Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa (v) (3g) y carbonato de potasio (3.54g) en dimetilformamida se agitó a 60°C por 1 hora. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agrego (2.60g) de 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H) diona y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregaron acetato de etilo y agua y se separo la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (metanol: diclorometano) para dar el compuesto título. Rendimiento: 2.6g (74%); MS APCI + ve 412 (M+H).

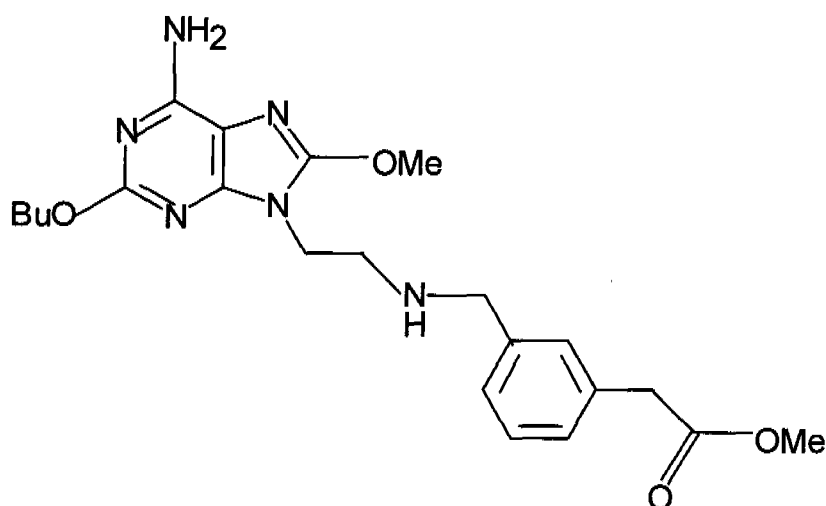
(vii) 9-(2-Aminoetil) butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina.



El compuesto obtenido en la etapa (vi) (1g) se disolvió en etanol (10mL), y se agregó a esta (1mL) de monohidrato de hidracina. La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10mL) y se agitó por 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto título. Rendimiento: 700mg (99%); MS APCI + ve 282 (M+H).

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 6.76 (2H, brs), 4.10-4.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.81 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.62-1.69 (2H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 0.92 (3H, t).

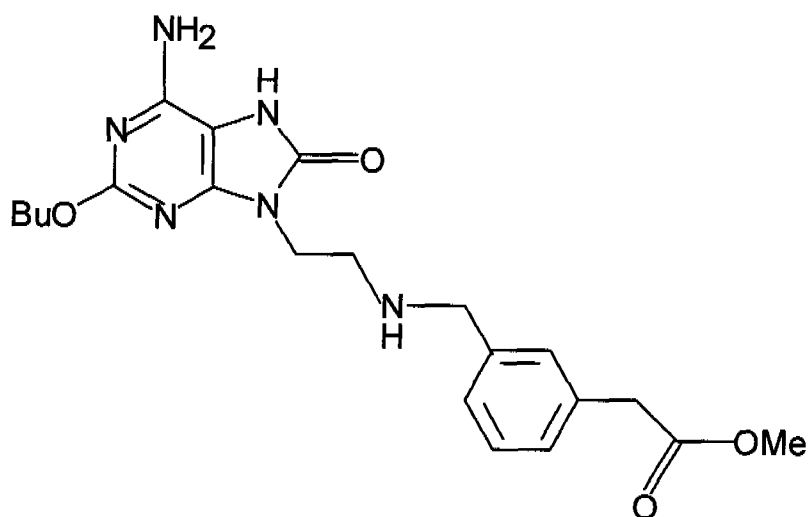
(viii) Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) etil] amino) metil] fenil] acetato,



El compuesto obtenido en la etapa (vii) (200mg) y metil 3-formilfenilacetato (133mg) se disolvieron en metanol (5mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregaron (32mg) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la solución de reacción se agregó diclorometano (100mL) y

agua (100mL) y se separo la capa orgánica, se lavó con agua y se saturó con salmuera y se seco. A la solución obtenida se agregó un polímero a base de resina aldehído (300mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La resina se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (200mg) del compuesto título. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS APCI + ve 444 (M+H).

(ix) Metil [3-([2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl) etil] amino) metil] fenil] acetato,

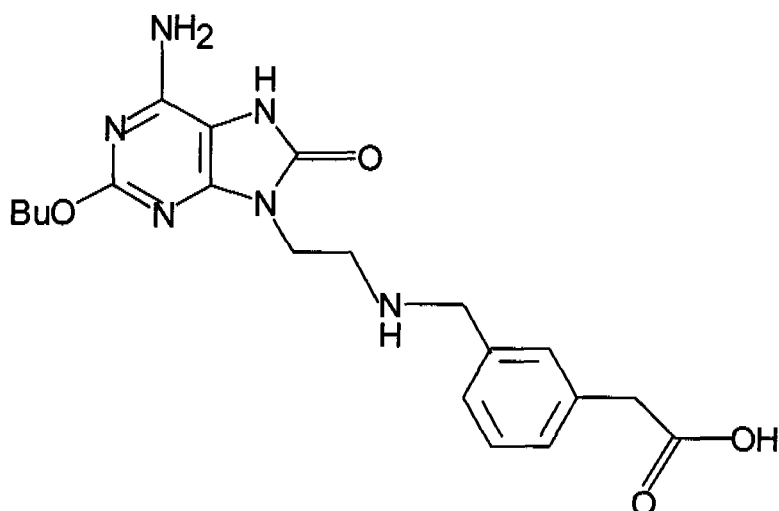


Al compuesto obtenido en la etapa (viii) solución de (200mg) en metanol (5mL) se agregó dióxano ácido clorhídrico 4N (1mL) la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó agua (3mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (3mL), se secó y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (metanol:diclorometano) se cristalizó a partir de diclorometano/acetonitrilo dando un compuesto título como un polvo blanco. Rendimiento: 50mg (15%); MS APCI + ve 429 M + H.

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO, d_6) 10.34 (1H, brs), 9.04 (2H, brs), 7.31-7.41 (4H, m), 4.21 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.05 (2H, brt), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.30 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m) 1.31-1.44 (2H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2.2

Acido [3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino} metil) fenil] acético.

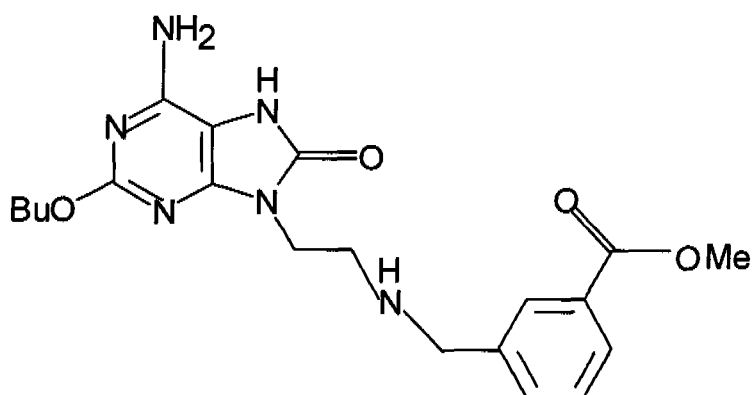


Al compuesto obtenido en el ejemplo 1 solución de (30mg) en metanol (1mL) se agrego (1mL) de solución acuosa de hidróxido de sodio 5N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas, luego se concentró a presión reducida. A esta se agrego agua y el producto resultante se neutralizó con acido acético. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar el compuesto titulo. Rendimiento: 9mg (31%); MS APCI + ve 415 (M + H).

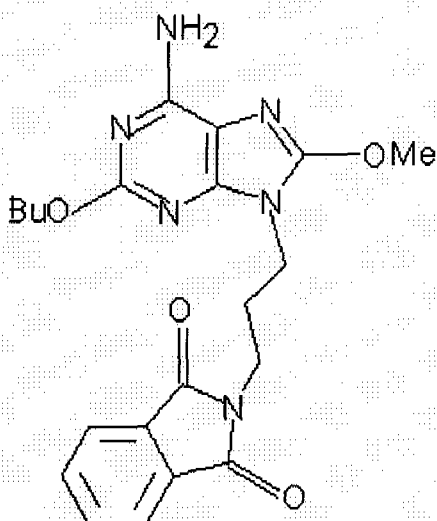
^1H NMR δ (DMSO, d_6) 6.89-7.02 (4H, m), 6.69 (2H, brs), 4.12 (2H, t), 3.73 (2H, t, J), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, s), 2.79 (2H, t), 1.57-1.65 (2H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-3

Metil 3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) benzoato.



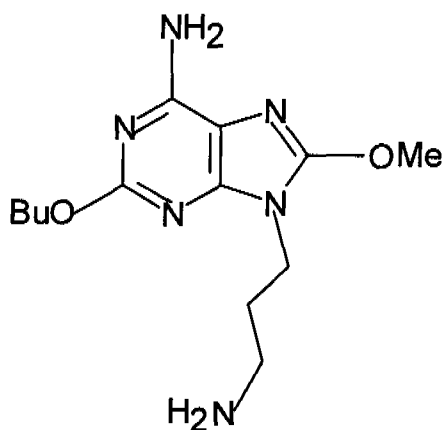
(i) 3-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil]-1H-isoindol-1,3 (2H) diona.



Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 etapa (v) y 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, el compuesto titulo se obtuvo de la misma manera que en le Ejemplo 2-1 (vi). Rendimiento: 2g (55%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.83 (4H, m), 6.73 (2H, brs), 4.06 (2H, t), 4.01 (3H, s), 3.89 (2H, t), 3.58 (2H, t), 2.07-2.14 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.31-1.40 (2H, m), 0.90 (3H, t)

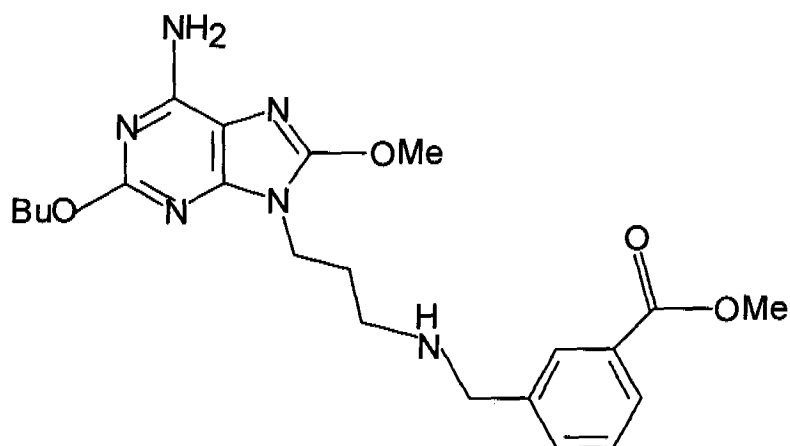
(ii) 9-(3-Aminopropil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purina-6-amina.



El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de la misma manera que en el Ejemplo 2-1 etapa (vii); Rendimiento: 400mg (50%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.77 (2H, brs), 4.16 (2H, t), 4.05 (3H, s), 3.89 (2H, t), 2.46-2.52 (2H, m), 1.61-1.76 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 0.92 (3H, t).

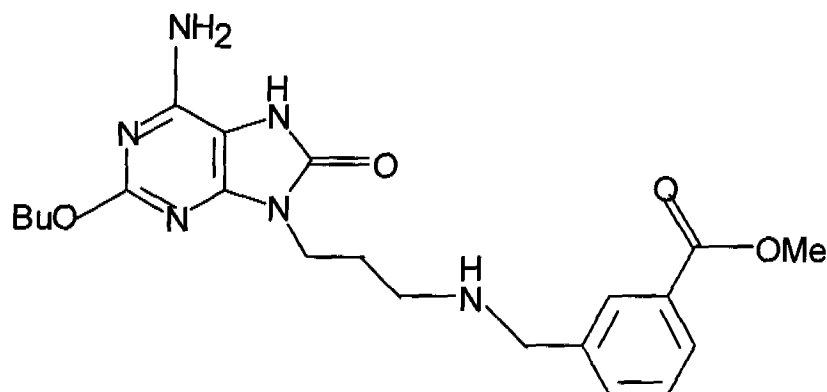
(iii) Metil 3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil] amino) metil benzoato.



El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) de la misma manera que en el Ejemplo 2-1 etapa (viii), este producto se uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 250mg (60%); MS APCI + ve 444 (M + H).

(iii) Metil 3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-o

(iv) xo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) benzoato.

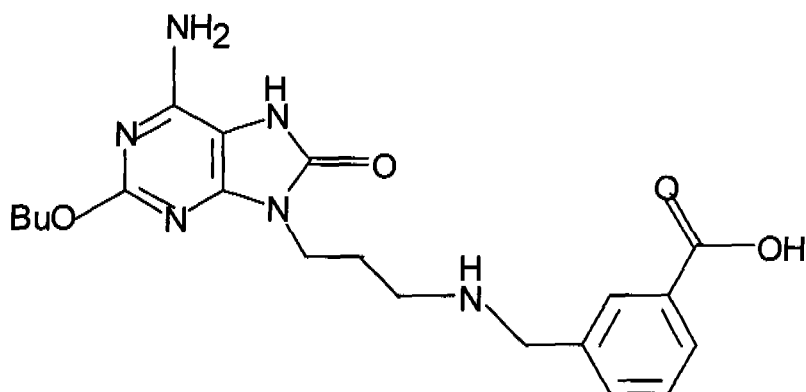


El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (iii) de manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 176mg (43%); punto de fusión 214-218°C, MS APCI + ve 429 (M + H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.90 (1H, brs), 7.92 (1H, s), 7.80-7.82 (1H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 6.41 (2H, brs), 4.10 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.70-3.72 (4H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-4

Acido 3-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) benzoico.

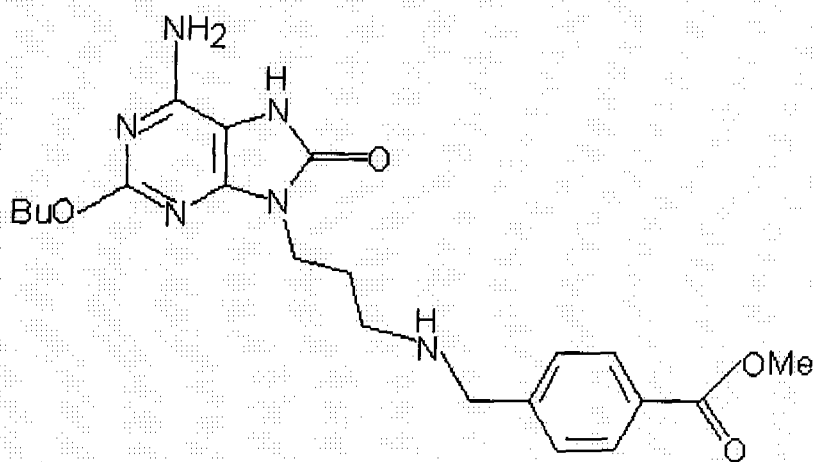


El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-3 de manera similar a la del Ejemplo 2-2. Rendimiento: 64mg (33%); MS APCI + ve 415 (M + H).

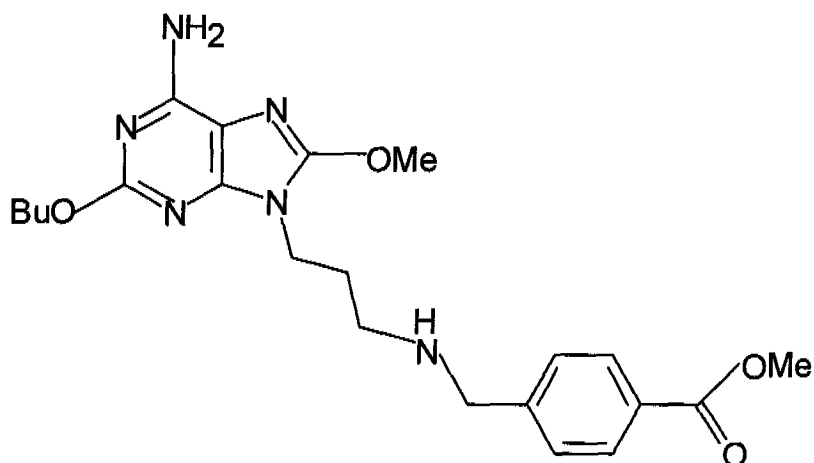
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.89 (1H, s), 7.83-7.86 (1H, m), 7.27-7.39 (2H, m), 4.25 (2H, t), 3.91 (2H, t), 3.78 (2H, s), 2.62 (2H, t), 1.96-2.03 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-5

Metil 4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) benzoato.



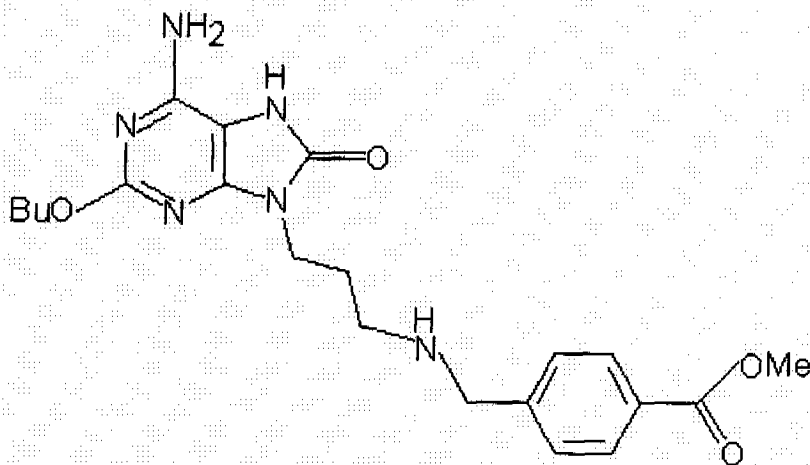
(i) Metil 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil] amino) metil benzoato.



El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-3 etapa (ii) y metil 4-formilbenzoato de manera similar a la del Ejemplo 2-3 etapa (i). Rendimiento: 90mg; MS APCI + ve 444 (M + H).

(ii) Metil 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil) benzoato.

El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 6mg (11%); MS APCI + ve 429

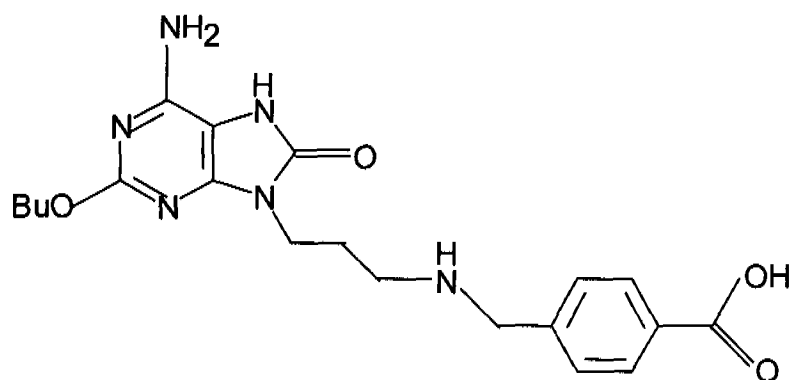


(M + H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.87-7.89 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 6.43 (2H, brs), 4.10 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.71-3.74 (4H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-6

Acido 4-({[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil) benzoico.

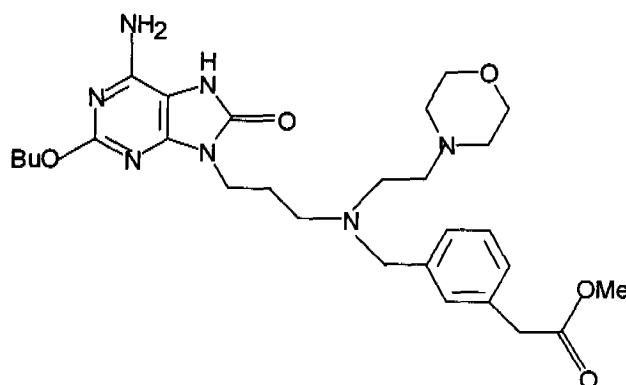


El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-5 de manera similar a la del Ejemplo 2-2. Rendimiento: 2.6mg (50%); MS APCI + ve 415 (M + H).

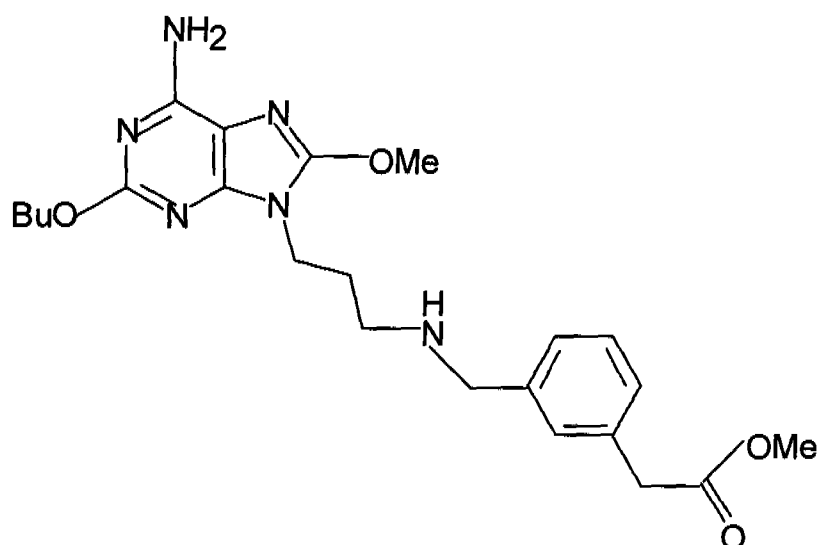
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.90-7.93 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 3.75 (2H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 0.99 (3H, t).

Ejemplo 2-7

Metil (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-9H-purin-9-il) propil](2-morfolin-4-ilet) amino} metil)fenil) acetato

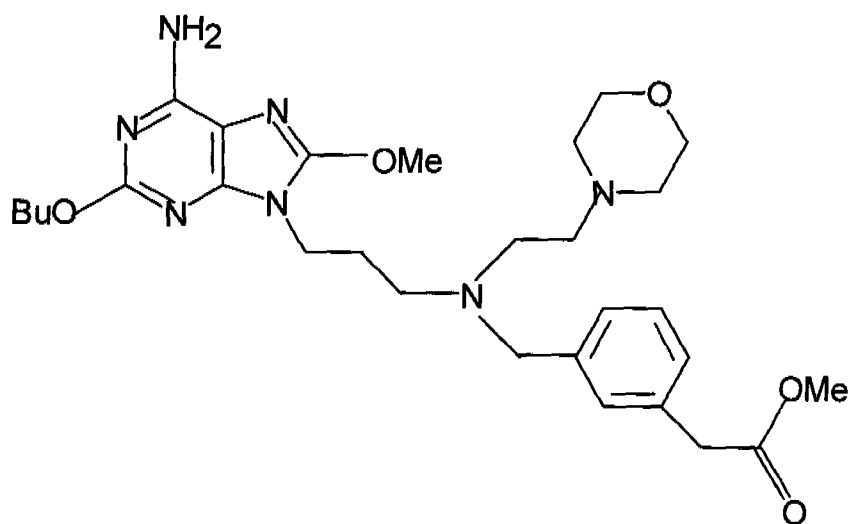


Metil [3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil]amino} metil) fenil] acetato.



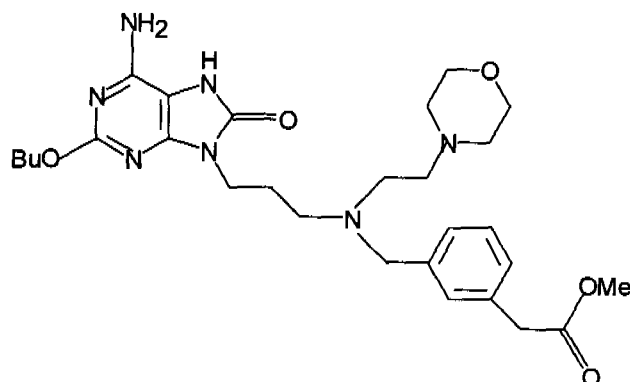
El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-3 etapa (ii) y metil (3-formilfenil) acetato de manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (viii). Rendimiento: 270mg (61%); MS APCI + ve 458 (M + H).

(ii) Metil (3-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil] (2-morfolin-4-iletil)amino]metil}fenil) acetato



El compuesto obtenido en la etapa (i) (80mg) se disolvió en acetonitrilo (3mL) y se añadieron (58mg) de carbonato de potasio. El producto resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y se agregó a este 4-(2-cloroetil) morfolin clorhidrato (39mg), seguido por agitación a 60°C durante toda la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó RPHPLC para dar el compuesto título MS APCI+Ve 571 (M+H).

(iii) Metil (3-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] (2 - morfolin-4-iletil) amino] metil}fenil) acetato

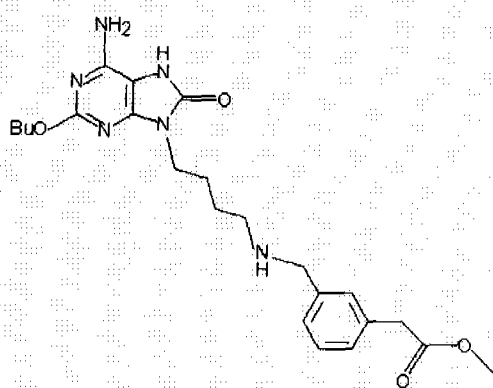


El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 4mg (11%); MS APCI + ve 557 (M + H).

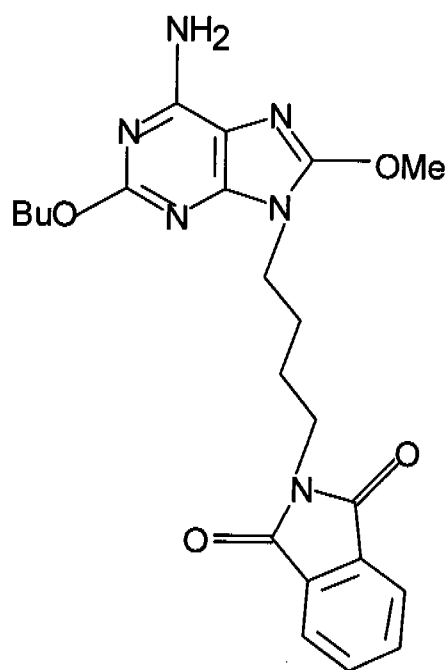
$^1\text{H NMR } \delta$ (CD_3OD) 7.12-7.25 (4H, m), 4.26 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.61-3.67 (13H, m), 2.42-2.63 (10H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-8

Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil]- amino) metil] fenil] acetato.



(i) 4-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)butil]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona.

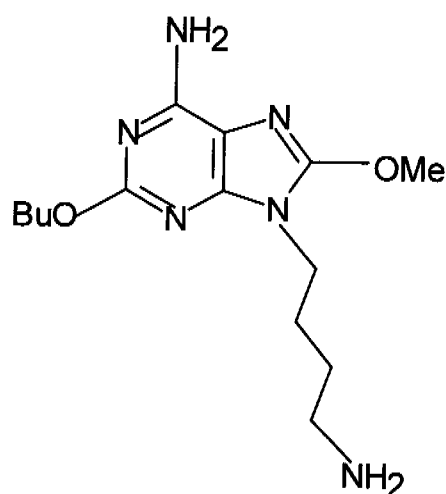


10

El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-1 etapa (v) y 2-(4-bromobutil)-1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-diona de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (vi). Rendimiento: 1.1g (88%); MS APCI + ve 440 (M + H).

15

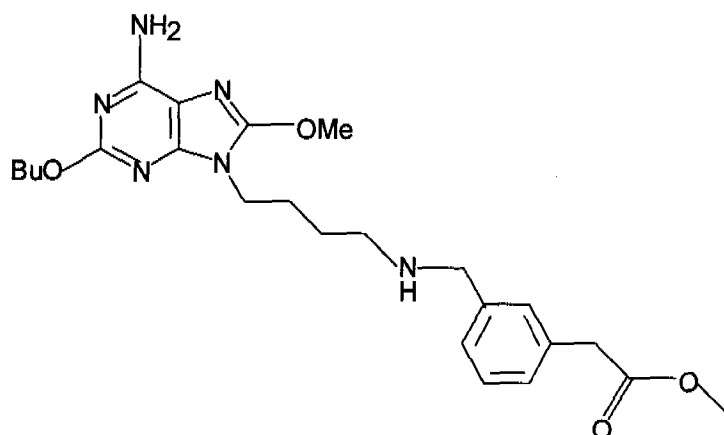
(ii) 9-(4-Aminobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-6-amina.



25

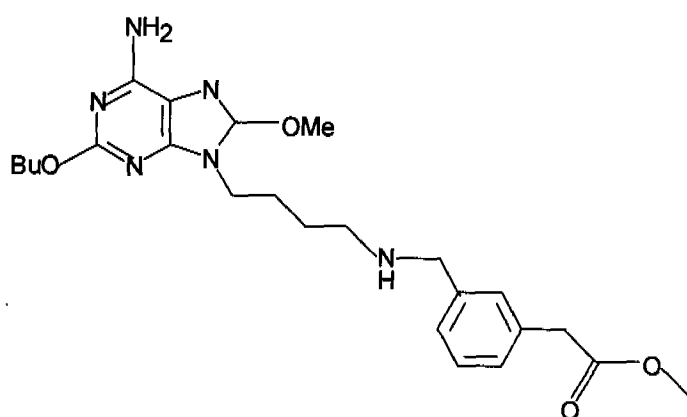
El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (vii). Rendimiento: 720mg (94%); MS APCI + ve 310 (M + H).

(iii) Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) butil] amino} metil) fenil] acetato.



El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) y metil (3-formilfenil) acetato de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (viii). Rendimiento 200mg (42%); MS APCI + ve 472 (M + H).

(iv) Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino} metil) fenil] acetato.

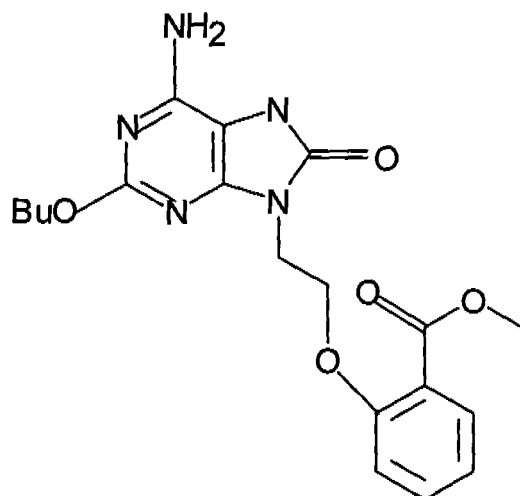


El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (iii) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento 87mg (45%); MS APCI + ve 457 (M + H).

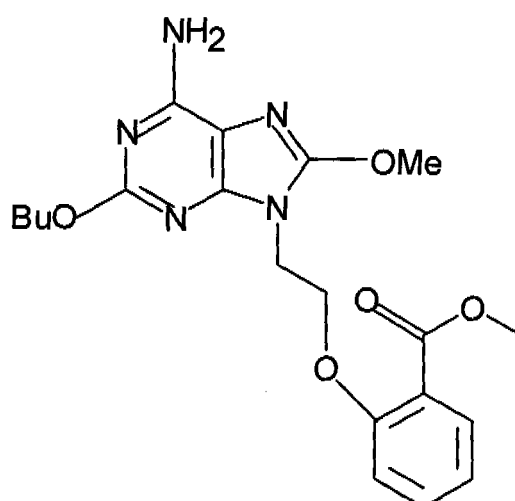
$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.08-7.26 (4H, m), 6.40 (2H, brs), 4.13 (2H, t), 3.59-3.68 (9H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 1.58-1.70 (4H, m), 1.31-1.44 (4H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-9

Etil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etóxi]benzoato.



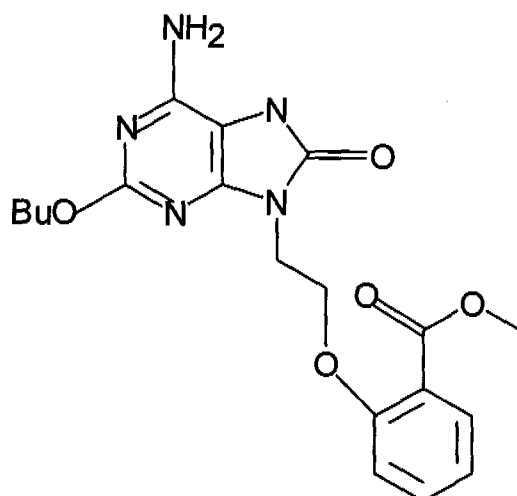
10 (i) Metil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etóxi]benzoato.



20 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-1 etapa (v) se disolvió en (50mL) de dimetilformamida, y se agregaron (3.52g) de carbonato de potasio y (2.2g) de metil 2-(2-bromoetoxi) benzoato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 96 horas y luego se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por

25 RPHPLC para dar el compuesto título. Rendimiento 0.768g (22%).

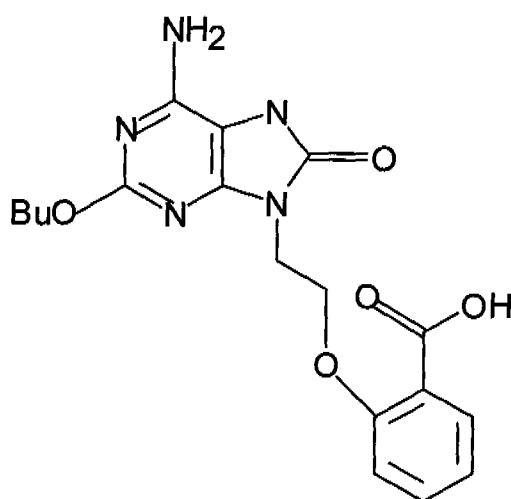
(ii) Metil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etóxi]benzoato.



El compuesto obtenido en la etapa (i) (0.76g) se disolvió en metanol (10mL) y a este se agregaron (20mL) de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y se concentró a presión reducida para dar el compuesto título. Rendimiento 0.562g (16%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.56 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.62 (3H, s), 1.61 (2H, tt), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t).

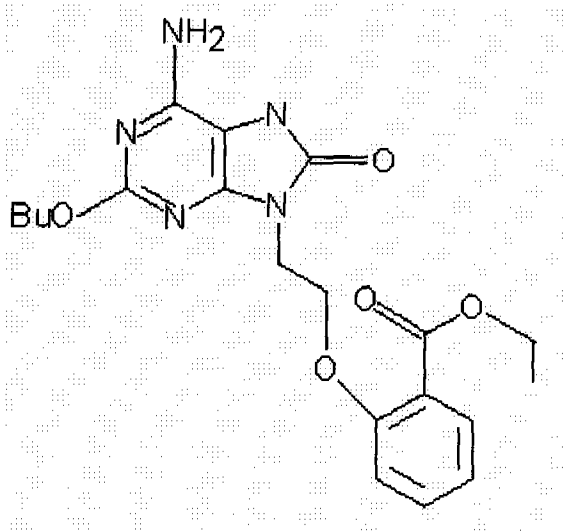
(iii) Ácido 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etóxi]benzoico.



El compuesto obtenido en la etapa (ii) (0.77g) se disolvió en tetrahidrofurano (7mL) y metanol (2.3mL) y se agregaron (2.3mL) de hidróxido de litio 1M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión

reducida y se diluyó con ácido clorhídrico 2M y el precipitado blanco resultante se separó por filtración, y se secó para dar el compuesto título como un sólido, 0.65g. el producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(iv) Etil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-yl) etóxi]benzoato.

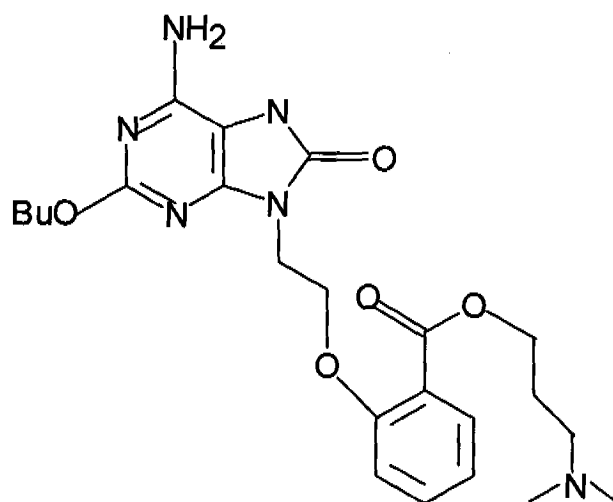


El compuesto obtenido en la etapa (iii) (50mg) se disolvió en diclorometano (5mL) y se agregaron (0.008 mL) de etanol, (2mg) de 4-pirrolidin-1-ilpiridina y (42mg) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida yodo metilo. El producto resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, y a la solución de reacción se agregó ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto título. Rendimiento: 5.6mg (10%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.54 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.39 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.11 (2H, t), 4.05 (2H, q), 1.61 (2H, tt), 1.37 (m), 1.18 (3H, t), 0.90 (3H, t).

EJEMPLO 2-10

3-(Dimetilamino) propil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etóxi] benzoato.

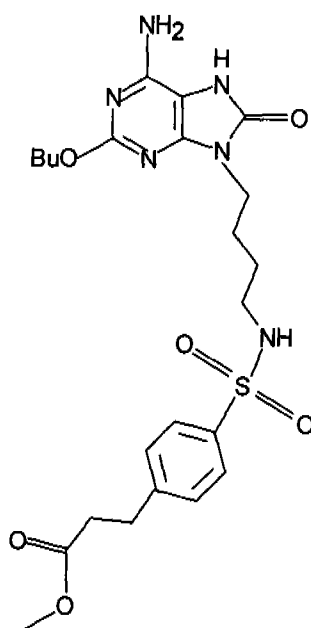


El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-9 etapa (iii) (50mg) se disolvió en diclorometano (5mL), y a este se agregaron (0.016mL) de 3-(dimetilamino) propano-1-ol, (2mg) de 4-pirrolidin-1-ilpiridina y (42mg) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida yodo metilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 96 horas y se aplicó a un cartucho de resina SCX. La resina se lavó con acetonitrilo y las fracciones se recogieron por aplicación de una solución acuosa amoniacal de acetonitrilo al 10%, y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto título. Rendimiento: 8.9mg (14%).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.57 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.06 (2H, m), 4.04 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.11 (6H, s), 1.69 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.38 (1H, m), 0.90 (3H, t).

Ejemplo 2-11

Metil 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] amino} sulfonil) fenil] propanoato.

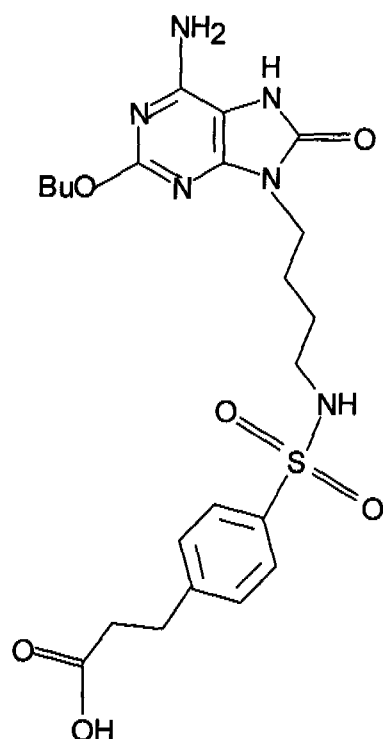


El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-8 etapa (ii) (308mg), metil 3-[4-(clorosulfonil) fenil] propanoato (263mg) y trietilamina (0.284mL) se mezclaron bajo agitación a 60°C por 1 hora y luego se enfrió. Después se concentró a presión reducida, el residuo se purificó RPHPLC. La sustancia blanca resultante se disolvió en metanol, y se agregó sobre ella dióxano en ácido clorhídrico 4M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 124mg (24%); punto de fusión 150-152°C, MS APCI + ve 521 (M + H).

¹H NMR δ (DMSO d_6) 10.30-10.24 (1H, m), 7.66 (2H, d), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, d), 4.21(2H, t), 3.63 (2H, t), 3.58 (3H, s), 2.96-2.86 (2H, m), 2.80-2.60 (4H, m), 1.72-1.53 (4H, m), 1.48-1.23 (4H, m), 0.99-0.78 (5H, m).

Ejemplo 2-12

Acido 3-[4-([4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil] amino} sulfonil) fenil] propiónico.

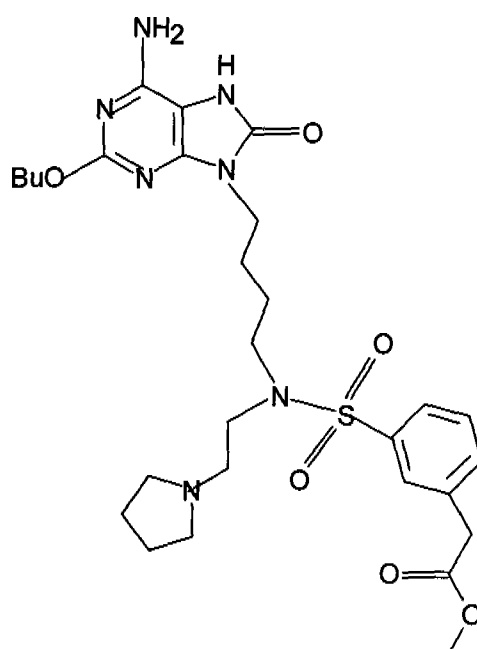


El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-11 (100mg) y el hidróxido de litio (17mg) se agregaron a tetrahidrofurano (4mL) y agua (2mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. A la solución de reacción se le agregaron (2mL) de ácido acético y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC y las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 40mg (41%); punto de fusión 210-211°C, MS APCI + ve 507 (M + H).

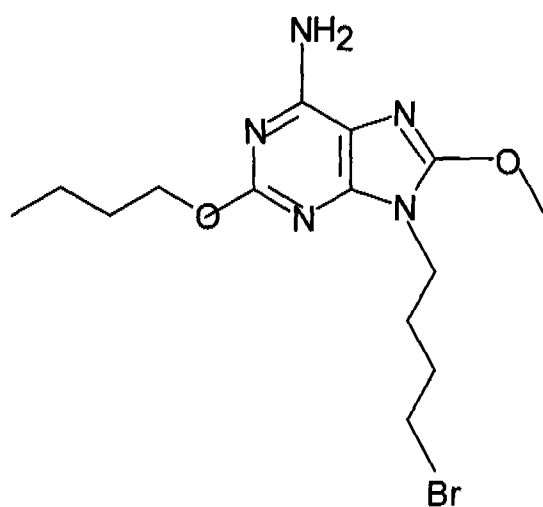
^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.66 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.31 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.57-2.51 (5H, m), 1.75-1.62 (4H, m), 1.51-1.33 (4H, m), 0.95 (3H, t).

Ejemplo 2-13

Metil (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-Pirrolidin-1-iletíl) amino] sulfonyl] fenil) acetato.



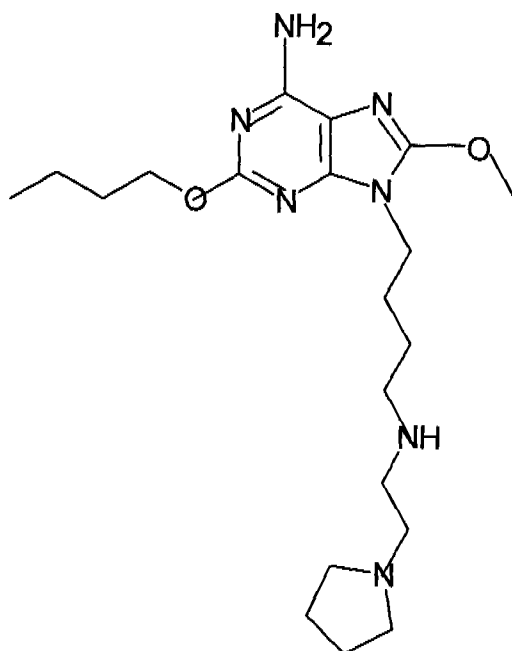
(i) 9-(4-Bromobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purina-6-amina.



El compuesto obtenido en el Ejemplo 2-1 etapa (v) (0.5g) se agregó a carbonato de potasio (0.92g) y 1,4-dibromobutano (0.85mL) en dimetilformamida (5mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. A la solución de reacción se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (acetato de etilo) para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 370mg (70%).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.12 (2H, s), 4.28 (2H, t), 4.12 (3H, s), 3.97 (2H, t), 3.44 (2H, t), 2.01-1.69 (6H, m), 1.59-1.40 (2H, m), 0.96 (3H, t).

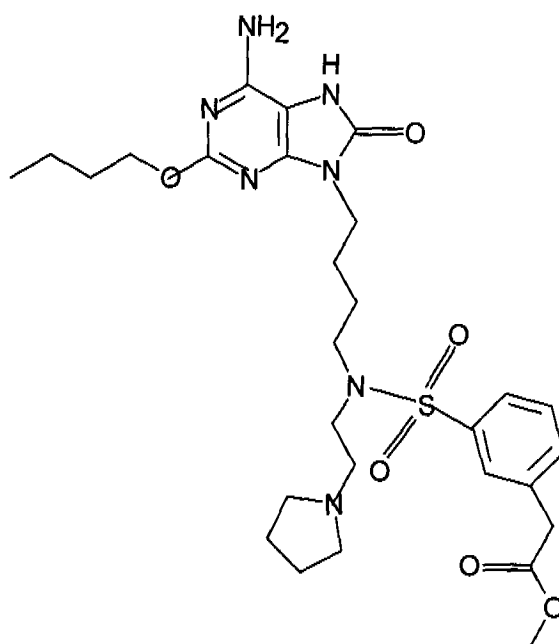
(ii) 2-Butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-pirrolidin-1-ilet) amino] butil} -9H- purin-6-amina.



El compuesto obtenido en la etapa (i) (370 mg) y (2-pirrolidin-1-ilet) amina (342mg) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a 70°C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se filtro y purificó por RPHPLC. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulo como un sólido blanco. Rendimiento 200mg (50%); MS APCI ve 406 (M + H).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.05 (2H, s), 4.27 (2H, t), 4.10 (3H, s), 3.94 (2H, t), 2.73-2.53 (6H, m), 2.50-2.44 (5H, m), 1.84-1.72 (6H, m), 1.56-1.43 (6H, m), 0.96 (3H, t).

(iii) Metil (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9il) butil] (2 -pirrolidin-1-iletil) amino] sulfonil} fenil) acetato.

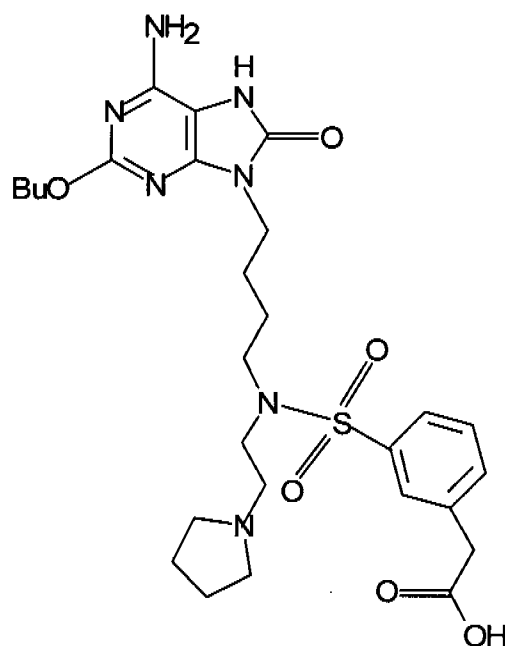


El compuesto obtenido en la etapa (ii) (232mg), metil [3-(clorosulfonil)fenil]acetato(43mg) y trietilamina(0.08ml) se agitó con acetonitrilo (10ml) a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró bajo presión reducida y se purificó por RPHPLC y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco 190mg. El sólido obtenido se disolvió en metanol (5ml) y se le adicionó ácido clorhídrico 4M-dioxano (2ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC, y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 100mg (29%); MS APCI+ve 602 (M+H)

¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.84 (1H, s), 7.73-7.71 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.54-7.50 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.66 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.13-3.05 (4H, m), 2.44-2.26 (4H, m), 1.68-1.57 (9H, m), 1.49-1.32 (5H, m), 0.91 (3H, t)

Ejemplo 2-14

Ácido (3-[[[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil(2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil]fenil)acético

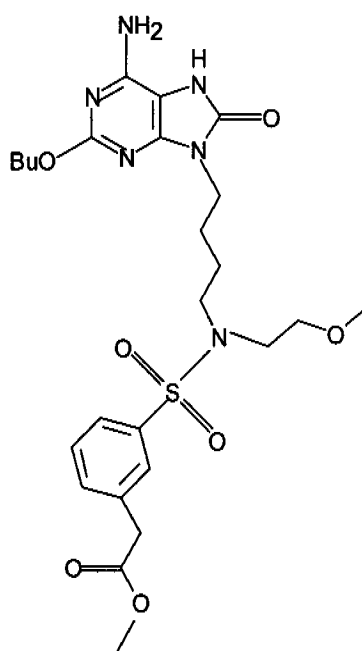


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 (70 mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2ml) y de la misma manera como en ejemplo 2-12, el compuesto titulado se obtuvo como un sólido blanco rendimiento:35mg (51%);punto de fusión 192-193 °C, MS APCI-ve 588 (M- H).

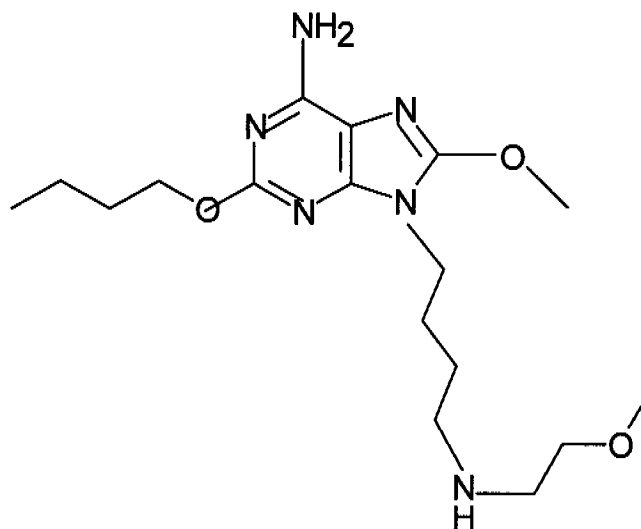
^1H NMR δ (DMSO d_6), 7.69 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.55-7.43 (2H, m), 6.51 (2H, s), 4.13 (4H, t), 3.08 (4H, t), 2.43 (4H, t), 2.36-2.30 (4H, m), 1.69-1.55 (8H, m), 1.48-1.30 (6H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-15

Metil(3-[[[4-{6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-metoxietoxietil) amino]sulfonil}fenil)acetato



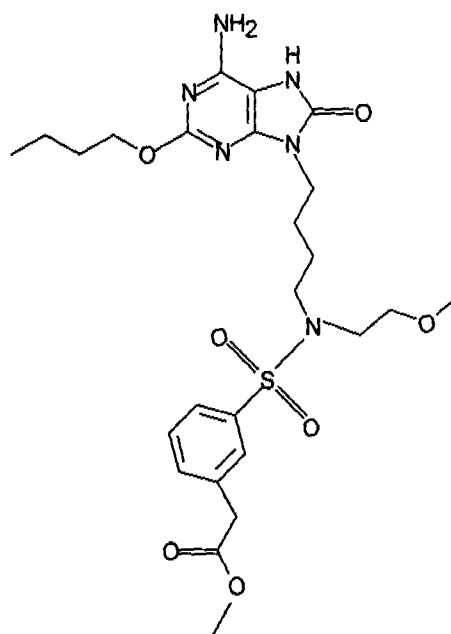
(i) 2-butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-metoxietil)amino]butil}-9H-purina-6- amina



El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (500mg) y (2-metoxietil) amina (303mg) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla reaccionante se enfrió, se filtró y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 270mg (55%); punto de fusión 99-100°C, MS APCI+ve 367 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.77 (2H, s), 4.16 (2H, t), 4.06 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.34-3.31 (3H, m), 3.21 (3H, s), 2.58 (2H, t), 1.75-1.58 (4H, m), 1.48-1.26 (6H, m), 0.92 (3H, t).

(ii) 2-butoxi-8-oxo-9-{4-[(3-metoxycarbonilmetil) fenilsulfonil (2-metoxietil) amino] butil-9H-purina-6-amina

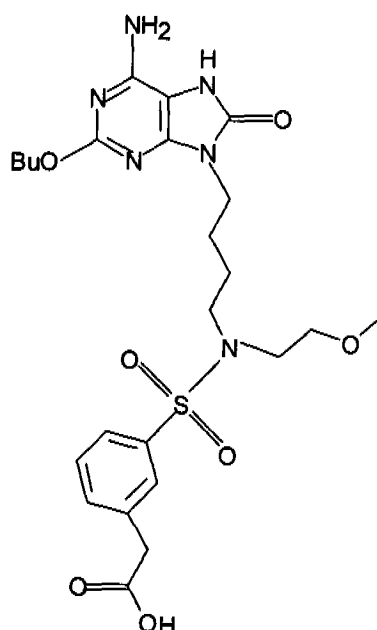


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (230mg), metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (157mg) y trietilamina (0.09ml), el compuesto titulado se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii). Rendimiento: 170mg (48%); pf 182-183°C, MS APCI+ve 565 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, m), 7.56-7.48 (2H, m), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.69-3.60 (5H, m), 3.38-3.30 (2H, m), 3.20 (2H, t), 3.17-3.06 (5H, m), 1.69-1.56 (4H, m), 1.52-1.32 (4H, m), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 2-16

Acido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil] (2-metoxietil)amino]sulfonilfenil)acético.

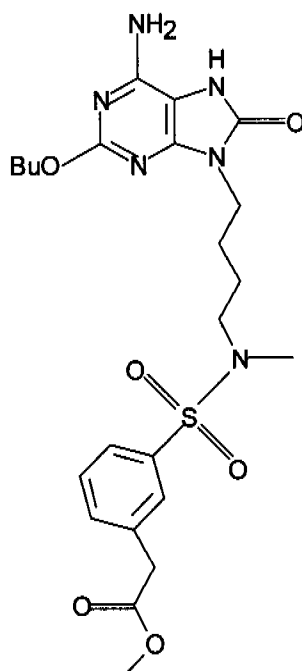


De la misma manera que en el ejemplo 2-12, utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-15 (100mg) y una solución mezclada de hidróxido de litio (20mg) en tetrahidrofurano (4mL)) y agua (2mL), se obtuvo el compuesto titulado como un sólido blanco desde dietil éter/ isohexano. Rendimiento: 60mg (61%); punto de fusión 171-172 °C, MS APC-ve 549 (MH).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.67 (1H, s), 7.61-7.40 (4H, m), 6.57 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.69-3.60 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 3.21-3.12 (5H, m), 3.08-2.99 (2H, m), 1.68-1.56 (2H, m), 1.48-0.99 (4H, m), 0.96-0.77 (6H, m).

Ejemplo 2-17

Metil(3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](metil)amino]sulfonil}fenil) acetato

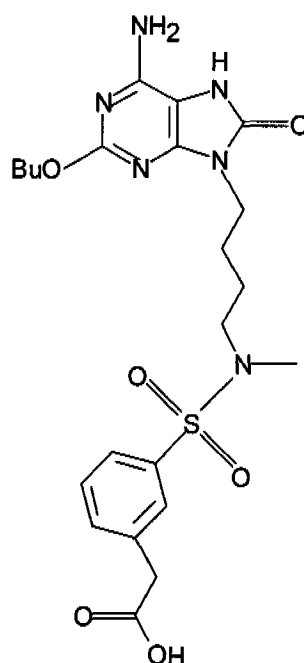


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (417mg) y una solución acuosa al 40% de etilamina (2ml) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5ml), y utilizado trietilamina (0.16ml) y metil 3-(clorosulfonil)fenil]acetato (278mg), el compuesto titulado se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii). Rendimiento: 120mg (21%); MS APC!+ve 521 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.69 (1H, s), 7.65-7.61 (2H, m), 7.57-7.53 (2H,m), 6.40 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.84 (2H, s), 3.67 (2H, t), 3.63 (3H, s), 2.96 (2H, t), 2.62 (3H, s), 1.69-1.58 (4H, m), 1.49-1.33 (4H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-18

Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (metil) amino] sulfonil} fenil) acético.

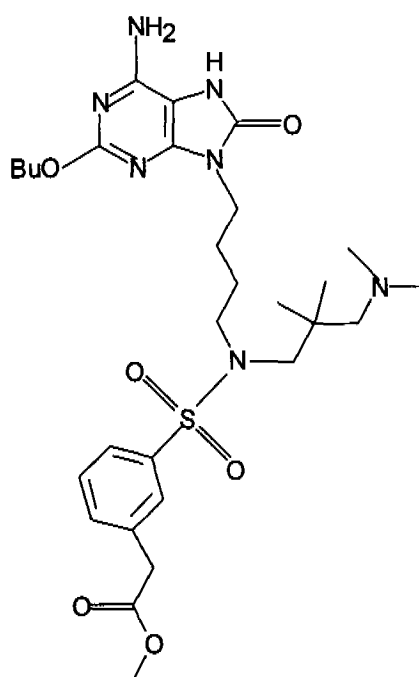


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-17 (100mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2ml), seguidamente por conducción de una reacción de la misma manera que en ejemplo 2-12, se obtuvo el compuesto titulado como un sólido blanco desde dietil éter/éter/isohehexano. Rendimiento: 43mg (64%); punto de fusión 171-172 °C, MS APC +ve 507 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.63 (1H, s), 7.56-7.43 (3H, m), 6.61 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.54 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.59 (3H, s), 1.70-1.57 (4H, m), 1.48-1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-19

Metil[3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino)sulfonil} fenil]acetato.

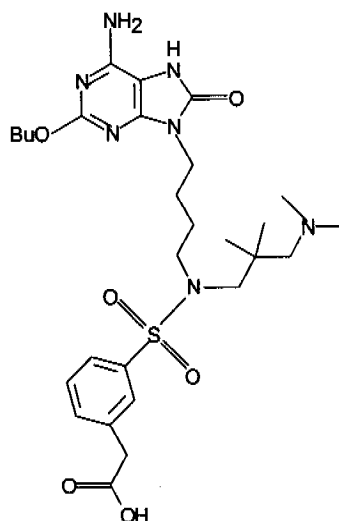


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (417mg), trietilamina (0.312ml) y N,N,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (146mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo 190mg. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5ml), y utilizando trietilamina (0.13ml) y metil[3-(clorosulfonyl)fenil]acetato (112mg), se obtuvo el compuesto titulado como un sólido blanco de la misma manera que en ejemplo 2-13 etapa (iii). Rendimiento: 83mg (12%); MS APCI+ve 620 (M+H)

¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.82 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.65-7.61 (1H, m), 7.52-7.45 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.57 (2H, t), 3.07-3.01 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.17 (6H, s), 2.04 (2H, s), 1.68-1.57 (2H, m), 1.55-1.31 (6H, m), 0.91 (3H, t), 0.84 (6H, s).

Ejemplo 2-20

Ácido[3-({[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]sulfonil}fenil]acético

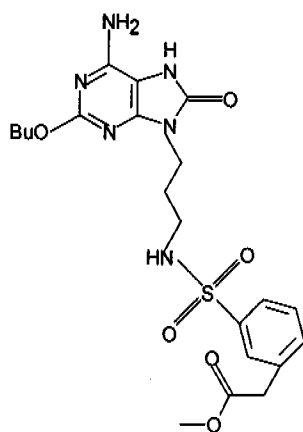


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-19 (0.165g) e hidróxido de litio (45mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2ml). De la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 80mg (51%); punto de fusión 175-176°C, MS APC-ve 604 (M-H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.74-7.71 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 6.63 (2H, s), 4.19 (3H, t), 3.67 (2H, s), 3.10-3.03 (2H m), 2.99 (2H, s), 2.22 (6H, s), 2.10 (2H, s), 1.74-1.63 (2H, m), 1.62-1.38 (8H,m), 0.97 (3H, t), 0.90 (6H, s).

Ejemplo 2-21

Metil [3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) aminosulfonil) fenil] acetato. propil]

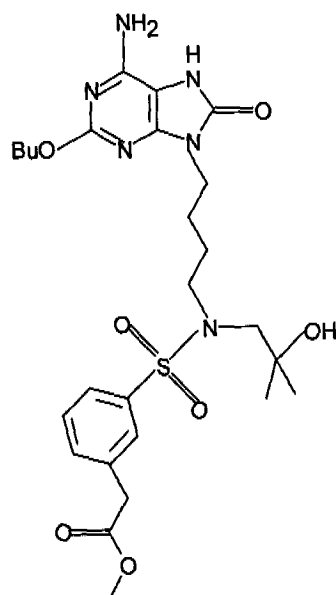


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-3 etapa (ii) (240mg), trietilamina (0.12ml) y metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (204mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml), y de la misma manera que en ejemplo 2-13, etapa (iii) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento 35mg (9%); punto de fusión 218-219°C, MS APCI+ve 493 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d6) 7.71-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.43-7.20 (3H, m), 6.73 (1H, s), 4.16-4.09 (1H, m), 3.84 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.81-2.71 (1H, m), 2.51 (2H, s), 1.83-1.69 (2H, m), 1.68-1.56 (2H, m), 1.45-1.30 (2H, m), 1.14-1.05 (2H, m), 0.95-0.84 (3H, m).

Ejemplo 2-22

Metil (3-{[[4-(6-amino-2 - butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)butil] (2hidroxi - 2 - metilpropil)amino]sulfonil}fenil)acetato.

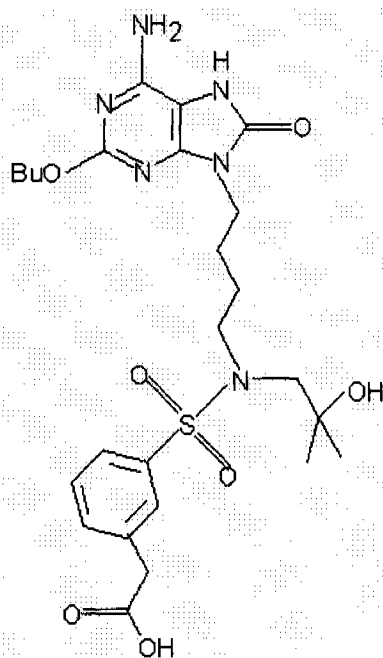


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (371mg) y 1-amino-2-metilpropano-2-ol (400mg) se disolvieron en acetonitrilo (5mL) y de la misma manera que en el ejemplo 2-19 usando trietilamina (0.055mL) y metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (93mg) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 140mg (24%); punto de fusión 192-193 °C, MS APCI+ve 579 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.81 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.65-7.61 (1H, m), 7.50-7.42 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.46 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.58-3.52 (2H, m), 3.25-3.17 (2H, m), 1.71-1.54 (2H, m), 1.52-1.32 (7H, m), 1.10 (6H, s), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 2-23

Ácido(3-{[[4- (6-amino-2- butoxi-8-oxo- 7,8-dihidro-9 *H*- purin -9-il)butil](2hidroxi-2-metilpropil)amino]sulfonil}fenil)acético.

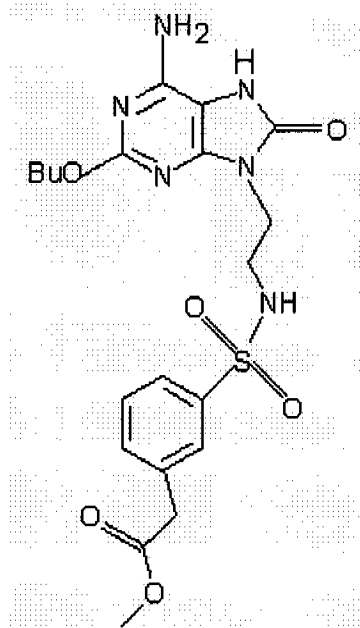


De la misma manera que en el ejemplo 2-12, el compuesto obtenido en el ejemplo 2-22 (70mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se hizo reparto entre ácido clorhídrico 2M y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 23mg (34%); MS APCI+ve 565 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 10.08 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.64-7.59 (1H, m), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.61-3.53 (2H, m), 3.24-3.16 (2H, m), 3.03 (2H, s), 1.70-1.59 (2H, m), 1.54-1.34 (8H, m), 1.09 (6H, s), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 2-24

Metil [3-({[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] amino} sulfonil)fenil] acetato.

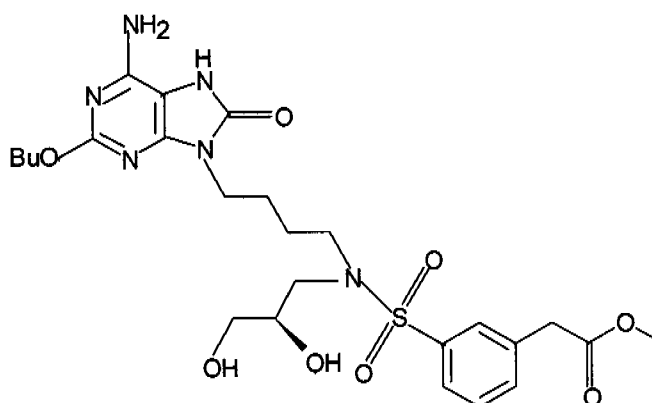


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (vii) (245mg), trietilamina (0.13ml) y metil [3-(clorosulfonil)fenil]acetato (217mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii) fue conducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 40mg (9%); MS APCI+ve 479 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d_6) 7.83 (1H, t), 7.69-7.59 (2H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 6.48 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.80 (5H, s), 3.61 (3H, s), 3.14-3.03 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.46-1.31 (2H, m), 0.92 (2H, t).

Ejemplo 2-25

Metil[3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [(2 R)- 2,3 - dihidroxipropil] amino}sulfonil)fenil]acetato



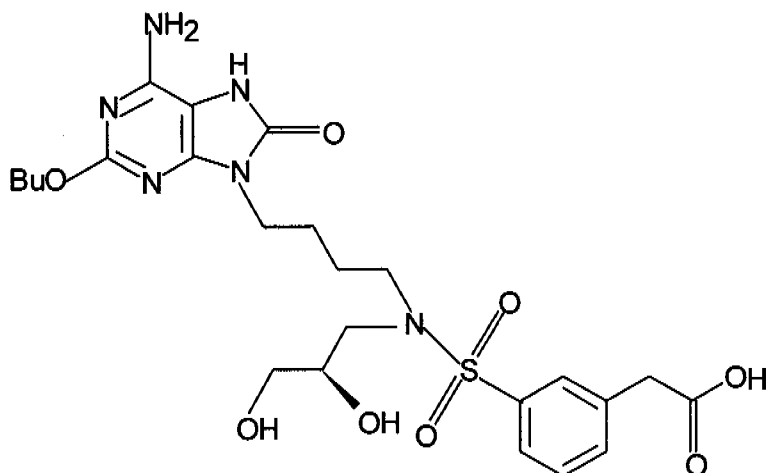
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (400mg), (2R)-3-aminopropano-1,2-diol (200mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y el residuo gomoso 230 mg se obtuvo de la misma manera de la del ejemplo 2-13 etapa(ii).

El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii) se condujo usando trietilamina (0.090ml) y metil [3-(clorosulfonil) fenil] acetato (150mg) para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 170mg (27%); MS APCI +ve 581 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.83 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.66-7.64 (2H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.75 (1H, d), 4.57 (1H, t), 4.14 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.30-3.05 (6H, m), 2.94-2.86 (1H, m), 1.67-1.32 (6H, m), 0.92 (3H, t).

Ejemplo 2-26

Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxioxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [(2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino)sulfonil)fenil acético.

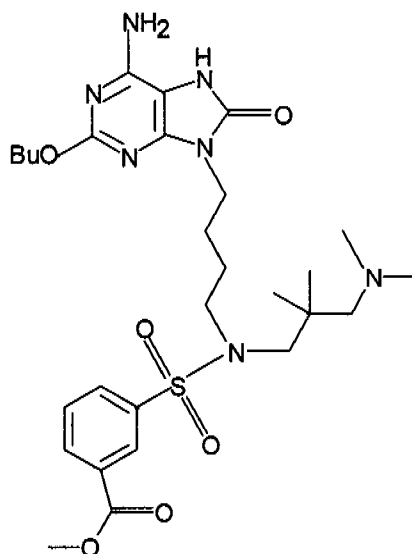


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-25 (100mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (5ml) y agua (2ml), y de la misma manera que en ejemplo 2-12 se codujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 58mg (60%); MS APCI +ve 567 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.66 (1H, s), 7.56-7.52 (1H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.43-7.38 (1H, m), 6.55 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.63 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.39- 3.02 (8H, m), 1.67-1.24 (8H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-27

Metil3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3(dimetilamino)-2,2 -dimetilpropil] amino)sulfonil) benzoato



El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (500mg) y *N,N*,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamino (1.5ml) se disolvió en acetonitrilo (10ml) y la reacción se condujo de la misma manera que en ejemplo 2-13 etapa (ii) para dar un residuo gomoso 383mg como trifluoroacetato. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10ml), y se adicionaron a él trietilamina (0.3ml) y ácido 3-(clorosulfonil) benzoico (158mg) se adicionaron y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla reaccionante se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo sólido 170mg. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se adicionó ácido clorhídrico 4M- dioxano y se (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se adicionó cloruro de trimetilsilil (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 8 mg (5%); MS APCI+ve 606 (M+H).

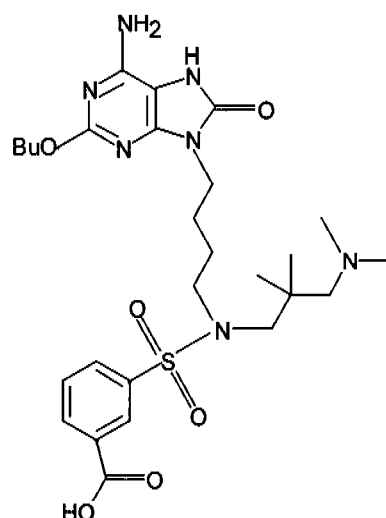
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.85 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.17-8.13 (1H, m), 8.05- 8.01 (1H, m), 7.69 (1H, t), 6.41 (2H, s), 4.11 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.12-3.06 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.04 (2H, s), 1.67-1.55 (2H, m), 1.52-1.28 (8H, m), 0.91 (3H, t), 0.85 (6H, s).

5

Ejemplo 2-28

Ácido 3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2 -dimetilpropil]amino}sulfonil)benzoico

10



15

20

El compuesto titulado se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera 2-27. Rendimiento 38mg (23%); MS ESI+ve 592 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.70-7.60 (2H, m), 7.40- 7.26 (2H, m), 6.41 (2H, s), 4.14-4.10 (2H, m), 4.12 (2H, t), 3.55-3.37 (4H, m), 3.05-2.96 (2H, m), 2.88-2.80 (6H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.44-1.27 (6H, m), 1.10 (6H, s), 0.92 (3H, t).

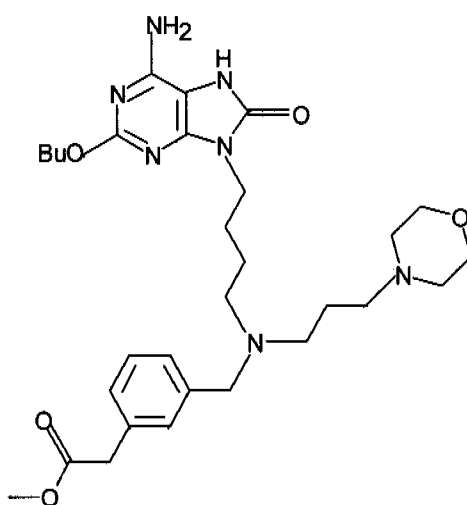
25

Ejemplo 2-29

Metil(3-{{[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](3- morfolin-4-illpropil)amino}metil}fenil)acetato

30

130

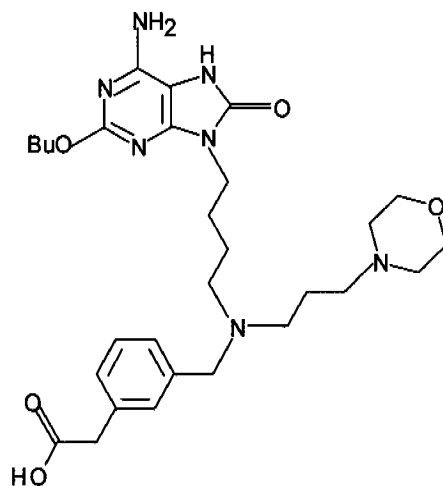


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (830mg) y (3morfolin-4-ilpropil) amina (3ml) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y se concentró a presión reducida, y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo gomoso incoloro 600mg. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20ml), y adicionaron carbonato de potasio (380mg) y metil[3-(bromometil)fenil]acetato (336mg) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se le hizo reparto entre acetato de etilo y agua. Además una capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. Resultando un residuo gomoso que se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida, y el residuo gomoso obtenido se disolvió en metanol (5ml) y se adicionó ácido clorhídrico 4M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 460mg (57%); MS APCI+ve 584 (M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.25-7.15 (3H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 5.67 (2H, s), 4.26 (2H, t), 3.83 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.46-2.23 (10H, m), 1.83-1.39 (12H, m), 0.96 (3H, t)

Ejemplo 2-30

Ácido (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-il)butil](3morfolin-4-ilpropil)amino]metil]fenil)acético.



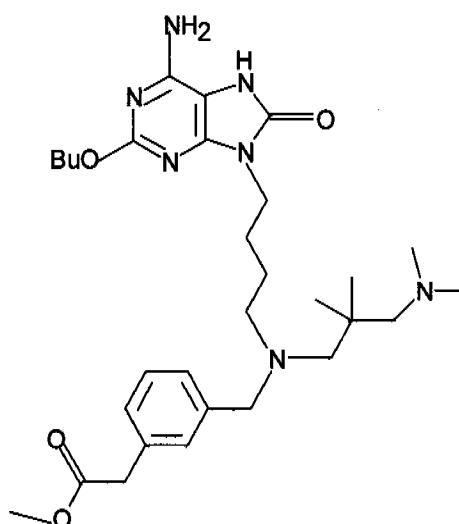
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-29 (200mg) e hidróxido de litio (100 mg) se adicionó a tetrahidrofurano (15ml) y agua (5ml) y de la misma manera que como el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco.

Rendimiento: 130mg (66%); MS APCI+ve 570 (M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.30 (1H, s), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.95 (1H, m), 6.10 (1H, s), 4.20 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.62-2.32 (12H, m), 1.76- 1.58 (8H, m), 1.54-1.37 (6H, m), 1.21 (2H, t), 0.94 (3H, t).

Ejemplo 2-31

Metil [3- (([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] amino)metil)fenil]acetato.

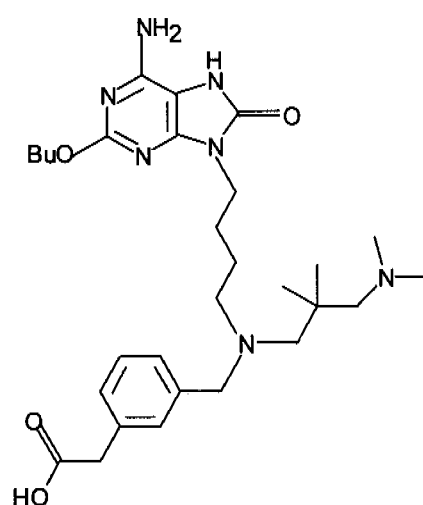


Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (350mg), N,N,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (1 ml), carbonato de potasio (500mg) y metil[3-(bromometil)fenil]acetato (200mg), y de la misma manera que en ejemplo 2-29 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 60mg (13%); MS APCI+ve 570 (M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.25-7.19 (3H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.63 (2H, s), 5.63 (2H, s), 4.26 (2H, t), 3.78 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.59 (2H, s), 2.38 (2H, t), 2.31 (2H, s), 2.24 (6H, s), 1.79-1.43 (8H, m), 0.96 (3H, t), 0.86 (6H, s).

Ejemplo2-32

Ácido [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino} metil) fenil]acético

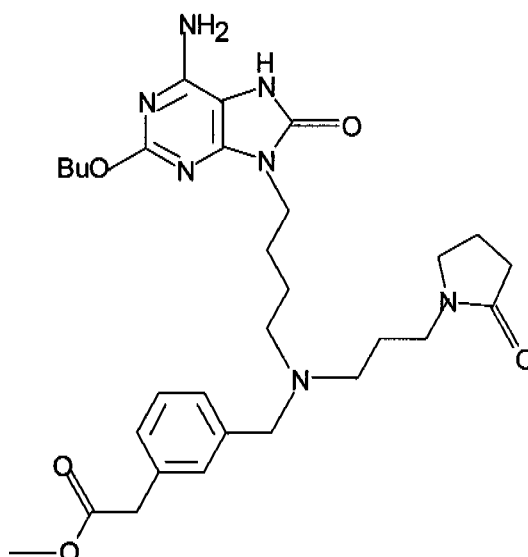


Usando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-31 (50 mg) e hidróxido de litio (15 mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 10mg (21%); punto de fusión 189-190°C, MS APCI+ve 556 (M+H).

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.78-7.56 (1H, m), 7.28-7.09 (3H, m), 5.90 (2H, s), 4.26-4.17 (2H, m), 3.77-3.68 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.44-2.10 (13H, m), 1.81-1.55 (4H, m), 1.50-1.38 (5H, m), 0.95 (3H, t), 0.90 (6H, s).

Ejemplo 2-33

Metil[3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato.

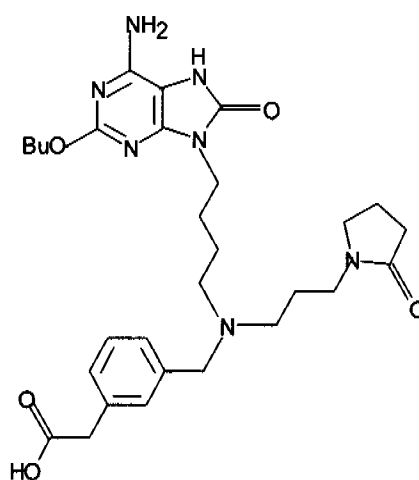


Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (400mg), 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ol (1 ml), carbonato de potasio (175mg) y metil [3-(bromometil)fenil]acetato (175mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-29 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 200mg (48%); punto de fusión 115-116°C, MS APCI+ve 582 (M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 10.46 (1H, s), 7.24-7.10 (4H, m), 5.88 (2H, s), 4.27 (2H, t), 3.87 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.27 (2H, t), 3.22-3.18 (2H, m), 2.41-2.32 (6H, m), 2.01-1.90 (2H, m), 1.82-1.55 (6H, m), 1.52-1.41 (4H, m), 0.96 (3H, t).

Ejemplo 2-34

Ácido [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil][3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acético

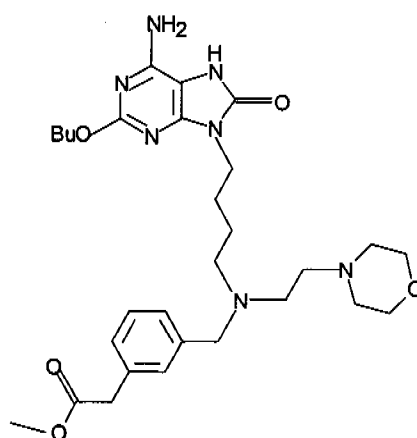


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-33 (50mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (5ml) y agua (1ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 39mg (80%); MS APCI+ve 568 (M+H).

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.41-7.36 (1H, m), 7.22-7.06 (3H, m), 5.71 (2H, s), 4.23 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.58 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.29-3.21 (4H, m), 2.60-2.57 (1H, m), 2.49-2.38 (5H, m), 2.31 (2H, t), 1.97-1.89 (2H, m), 1.79-1.60 (6H, m), 1.53-1.39 (4H, m), 0.95 (3H, t).

Ejemplo 2-35

Metil(3-{[[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)butil](2-morfolin-4-iletel) amino]metil}fenil)acetato



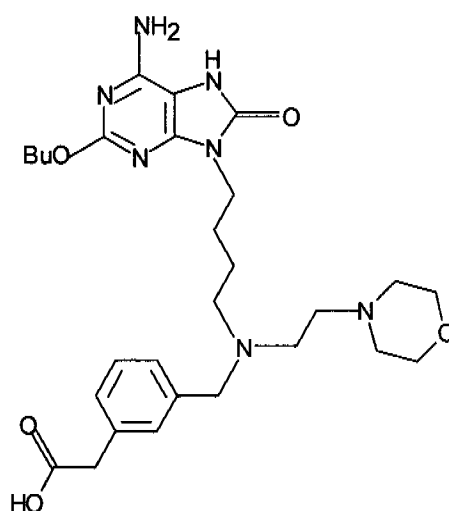
Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (500mg),

(2-morfolin-4-iletil)amina (1 ml), carbonato de potasio (206mg) y metil[3-(bromometil)fenil]acetato (180mg), y de la misma manera que para el ejemplo 2-29 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 100mg (13%); pf 189-190°C, MS APCI+ve 570 (M+H).

5 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.26-7.07 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.72-3.61 (6H, m), 3.59 (3H, s), 3.51-3.45 (8H, m), 2.45-2.29 (2H, m), 2.25-2.14 (2H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.68-1.26 (8H, m), 0.90 (3H, t).

Ejemplo 2-36

10 Ácido (3-{[[4- (6-amino- 2- butoxi-8-oxo- 7,8-dihidro-9H-purin -9-il) butil] (2--morfolin -4-iletil)amino]metil}fenil)acético.



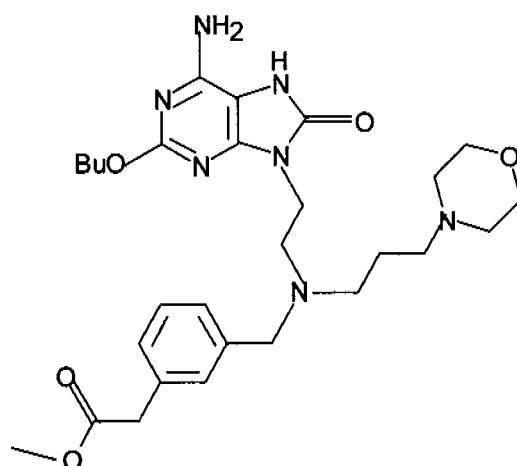
20 El compuesto obtenido en el ejemplo 2-35 (50mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (5ml) y agua (1ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 35mg (76%); MS APCI+ve 556 (M+H).

25 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.95 (1H, s), 7.25-7.07 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.65 (2H, t), 3.53-3.46 (6H, m), 2.51 (2H, s), 2.47-2.37 (4H, m), 2.352.21 (6H, m), 1.70-1.59 (4H, m), 1.44-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t).

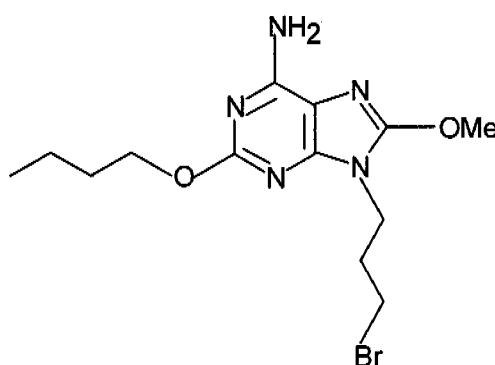
Ejemplo 2-37

30 Metil(3-{[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3- morfolin -4-

ilpropil)amino [metil]fenil)acetato



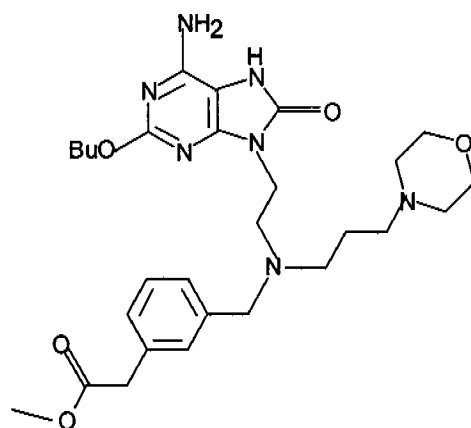
(i) 9-(3-bromopropil)- 2 - butoxi-8-metoxi-9*H*-purina-6-amina.



El compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (v) (2g), carbonato de potasio (3.7g) y 1,3-dibromopropano (2.85ml) se adicionó a dimetilformamida (5ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-13 etapa (i) se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0g (50%).

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.18 (2H, s), 4.28 (2H, t), 4.12 (3H, s), 4.09 (2H, t), 3.38 (2H, t), 2.38-2.31 (2H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t).

(ii) Metil(3-{[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il) propil] (3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil}fenil)acetato

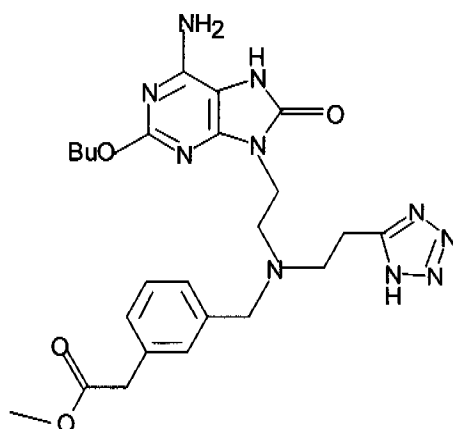


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (481mg), (2-morfolin-4-il)etil)amina (1.5ml), carbonato de potasio (150mg) y metil[3-(bromometil)fenil]acetato (125mg), y de la misma manera que en el ejemplo 2-29 se condujo para dar el compuesto titulado como un sólido blanco. Rendimiento: 57mg (7%); punto de fusión 200-201°C, MS APCI+ve 570 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.26-7.07 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.723.61 (6H, m), 3.59 (3H, s), 3.51-3.45 (8H, m), 2.45-2.29 (2H, m), 2.25-2.14 (2H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.68-1.26 (8H, m), 0.90 (3H, t).

Ejemplo 2-38

Metil[3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)butil][2(1-*H*-tetrazol-5-il)etil)amino}metil}fenil)acetato

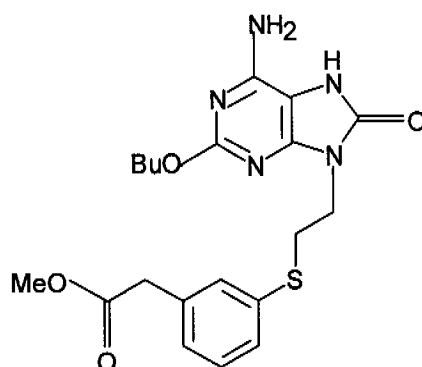


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapas (i) (500 mg) y 3-aminopropano nitrilo (471mg) se disolvió en acetonitrilo (10ml) y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco 220mg. El residuo se disolvió en metanol, y se adicionó (3-formilfenil) acetato (109mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó borohidruro de sodio (28mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 2 horas a la mezcla de reacción se le adicionó ácido acético (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido 170mg. El sólido obtenido se disolvió en tolueno (8 ml), y se adicionaron metilsililazida (0.06ml) y óxido de dibutil estaño (72mg), seguido de agitación a 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar una sustancia gomosa. La sustancia gomosa se disolvió en metanol (5ml), y se adicionó a ello ácido clorhídrico 4M-dioxano (2ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC y fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado como un sólido blanco, Rendimiento: 10mg (2%); MS APCI+ve 553 (M+H).

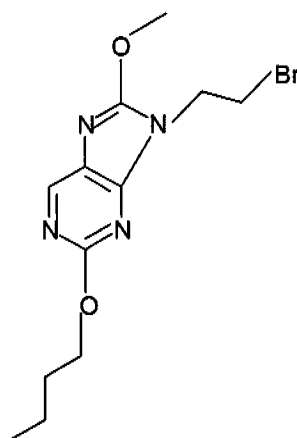
^1H NMR δ (CDCl_3) 7.23-6.98 (4H, m), 4.24 (2H, t), 3.97-3.86 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.22-3.10 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.77-2.60 (2H, m), 2.29-1.95 (2H, m), 1.86-1.66 (4H, m), 1.62-1.31 (4H, m), 0.94 (3H, t)

Ejemplo 2-39

Metil(3-{[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etil]tio}fenil)acetate.



(i) 9- (2 - Bromoetil)-2- butoxi-8-metoxi-9 H- purin -6-amina



El compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (v) (2g), carbonato de potasio (3.7g) y 1,2-dibromoetano (0.6ml) se adicionaron a dimetilformamida (20ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-13 etapa (i) se condujo para dar el compuesto titulado como una crema sólida coloreada. Rendimiento: 1.2g (62%).

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.15 (2H, s), 4.30 (4H, m), 4.13 (3H, s), 3.65 (2H, t), 1.82-1.72 (2H, m), 1.56-1.43 (2H, m), 0.97 (3H, t).

(ii) Metil(3-{[2- (6 -amino- 2 - butoxi-8-metoxi-9H- purin -9- il) etil]tio}-fenil)acetate.