

06-96752



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

06 96752

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTO 8-OXOADENINA 9-SUSTITUIDO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD. y ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

DOMICILIO

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524,
JAPON y SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.,

26 SET. 2006

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-10-06

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

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 Södertälje, SUECIA
Nacionalidad o Domicilio: Osaka, JAPON y Södertälje, SUECIA
Lugar de Constitución: JAPON y SUECIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0708

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER ANEXO # 1

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/JP2005/005401

Fecha

24/03/2005

Publicación Internacional No.

WO 2005/092893

Fecha

08/10/2005

⑥

Título (54)

COMPUÉSTO 8-OXOGADENINA 9-SUSTITUIDO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 473/18, A61K 31/522, 31/5337, A61P 31/12, 35/00, 37/02, 37/08

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

JP

26/03/2004

2004-093672

⑨

Comprobante de pago No.

08-74,011

Fecha:

Septiembre 25 de 2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

FIFN: 26/10/2006

10

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

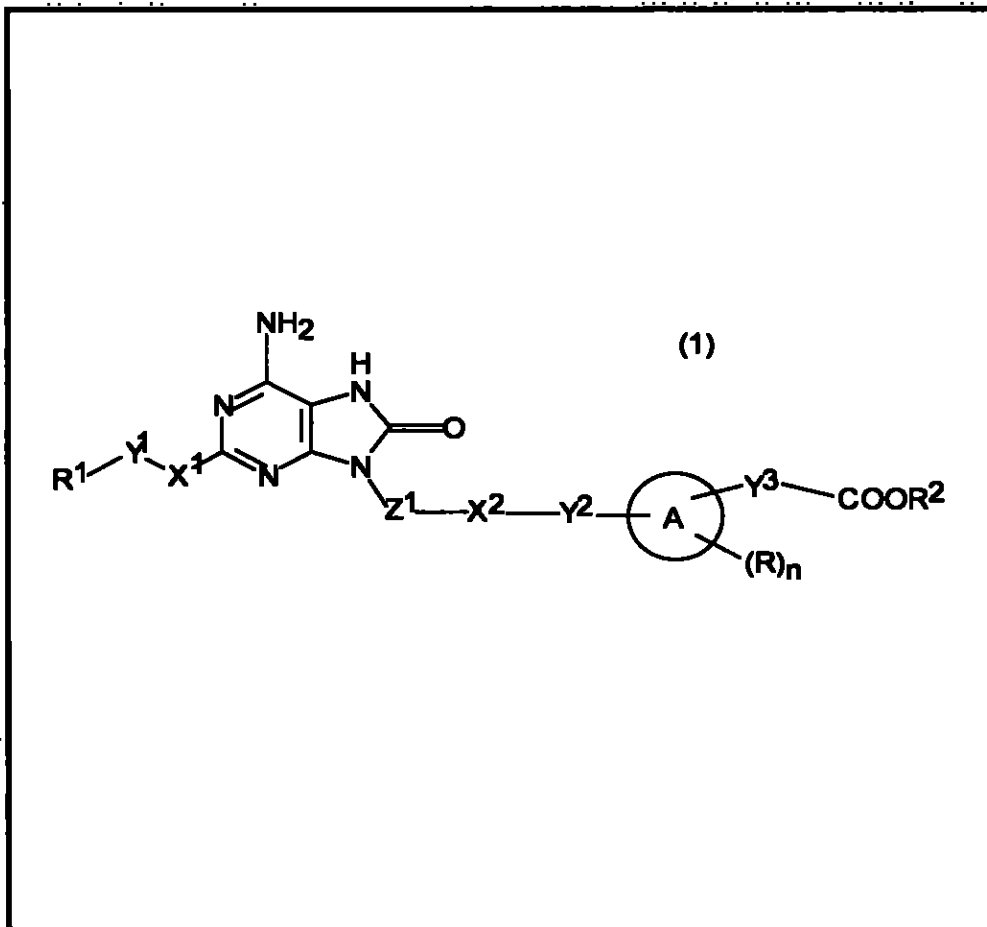
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática, Extracto para la Publicación y Notificación del Registro de un Cambio, junto con su traducción al Español (Forma PCT/IB/308)

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

26 SET. 2006

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
 Calle 94 A No. 7 A-09
 Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTOR(ES) (72)

	NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD O DOMICILI
1	AYUMU KURIMOTO	c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., 1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana- ku, Osaka-shi, Osaka 554-0022, JAPON	JAPONES
2	KAZUKI HASHIMOTO	c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., 1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana- ku, Osaka-shi, Osaka 554-0022, JAPON	JAPONES
3	YOSHIAKI ISOBE	c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., 1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana- ku, Osaka-shi, Osaka 554-0022, JAPON	JAPONES
4	STEPHEN BROUGH	c/o AstraZeneca R&D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, REINO UNIDO	BRITÁNICA
5	IAN MILLICHIP	c/o AstraZeneca R&D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, REINO UNIDO	BRITÁNICA
6	HIROKI WADA	c/o AstraZeneca R&D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, REINO UNIDO	JAPONES
7	ROGER BONNERT	c/o AstraZeneca R&D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, REINO UNIDO	BRITÁNICA
8	THOMAS MCINALLY	c/o AstraZeneca R&D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, REINO UNIDO	BRITÁNICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096752- -00000-0000
Fac: 2006-09-26 14:14:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYII
Evs: 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 432

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 06 - 74,011
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53271539	25/09/2006	1,118,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SUN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年10月6日 (06.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/092893 A1

(51) 国際特許分類: C07D 473/18, A61K 31/522, 31/5377, A61P 31/12, 35A00, 37/02, 37/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005401

(22) 国際出願日: 2005年3月24日 (24.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-093672 2004年3月26日 (26.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP], 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 (Osaka (JP), アストラゼネカ・アクテボラーグ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE], SE-151 85 セーデルティエ Södertälje (SE)

(72) 発明者: および

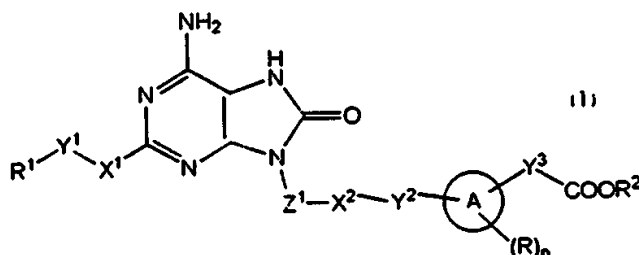
(73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗本 歩 (KURI-MOTO, Ayumu) [JP/JP], 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 住友製薬株式会社内 (Osaka (JP), 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP], 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 住友製薬株式会社内 (Osaka (JP), 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP], 〒5540022 大阪府大阪市此

花区春日出中3丁目1番9号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP), ブラフスティーブン (BROUGH, Stephen) [GB/GB], LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウエル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB), ミリチップイアン (MILLICHIPI, Ian) [GB/GB], LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウエル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB) 和田 博喜 (WADA, Hiroki) [JP/GB], LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウエル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB) ボナート ロジャー (BONNERT, Roger) [GB/GB], LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウエル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB), マキナリートマス (MCINALLY, Thomas) [GB/GB], LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウエル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB)

(続有)

(54) Title: 9-SUBSTITUTED 8-OXOADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 9置換-8-オキソアデニン化合物



(57) Abstract: An 8-oxoadenine compound represented by the formula (1) [wherein ring A represents a 6- to 10-membered aromatic carbocycle, etc., R represents halogeno, alkyl, etc., n is an integer of 0 to 2, Z' represents alkylene, X2 represents oxygen, sulfur, SO2, NR5, CO, CONR5, NR5CO, etc., Y1, Y2, and Y3 each independently represents a single bond or alkylene, X1 represents oxygen, sulfur, NR4 (wherein R4 represents hydrogen or alkyl), or a single bond, R2 represents

a pharmaceutically acceptable salt thereof. They have immunoregulatory activity such as interferon-inducing activity and are useful as an antiviral agent, antiallergic, etc.

(57) 要約: 本発明は、インターフェロン誘導活性等の免疫調節作用を有し、抗ウイルス剤、抗アレルギー剤等として有用な、式(1): [式中、環Aは、6～10員の芳香族炭素環等を表し、Rはハロゲン原子、アルキル基等を表し、nは、0～2の整数を表し、Z'はアルキレンを表し、X2は酸素原子、硫黄原子、SO2、NR5、CO、CONR5、NR5CO等を表し、Y1、Y2及びY3は独立して単結合又はアルキレンを表し、X1は酸素原子、硫黄原子、NR4 (R4は水素原子又はアルキル基を表す。)又は単結合を表し、R2は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、R1は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコシカルボニル基又はハロアルキル基等を表す。] で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩を提供する。

WO 2005/092893 A1



(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル 青山特許事務所 (Osaka (JP)).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

SPECIFICATION

9-SUBSTITUTED 8-OXOADENINE COMPOUND

5 TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a novel adenine compound useful as a prophylactic or therapeutic agent for viral diseases, allergic diseases, etc.

10 BACKGROUND ART

Interferon is an endogenous protein having an important role in an immune system in mammals, and not only takes a partial role in a nonspecific defense mechanism in a living body but also strongly participates in a specific defense mechanism thereof. Actually, interferon has been used as an agent for treating viral diseases such as hepatitis B and hepatitis C in a clinical field. A low molecular weight organic compound (an interferon-inducing agent) which induces a biosynthesis of the said interferon has been developed as the next generation interferon therapy, including an imidazoquinoline derivative (refer to the patent document 1) and an adenine derivative (refer to the patent documents 2 and 3), and an imidazoquinoline derivative, Imiquimod has been used as an external antiviral agent for genital wart in a clinical field.

On the other hand, T-cell taking a central role in an immune response in a living body is classified into two groups, Th1-cell and Th2-cell, and in a living body of a patient suffering from an allergic disease, an excess amount of cytokines such as interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) is excreted from Th-2 cell, and thus a compound suppressing an immune response of Th2 cell can be expected as an agent for treating allergic diseases.

30 The above imidazoquinoline derivative and adenine derivative have been known as showing a suppressing activity of production of interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) as well as an inducing activity of interferon, and have been actually known to be effective to an allergic disease also in a model animal.

35 However, there is such a fear that systemic adverse effects based on the interferon inducing activity would be problem upon using such

derivatives as an anti-allergic agent.

[Patent Document 1] US Patent 4,689,338

[Patent Document 2] WO 98/01448

[Patent Document 3] WO 99/28321

5

DISCLOSURE OF INVENTION

The problem to be solved by the present invention is to provide a novel 8-oxoadenine compound useful as an immuno-modulator and a therapeutic or prophylactic agent for allergic diseases, viral diseases and cancers comprising the said compound as an effective ingredient.

10

The present inventors have made extensive study for obtaining an immuno-modulator useful as a therapeutic or a prophylactic agent for allergic diseases such as asthma, viral diseases and cancers to find the 8-oxoadenine compound of the present invention. Namely, the compound of the present invention is an immuno-modulator having an immunoactivation effect such as an interferon inducing activity and also having a suppressing activity of production of a cytokine such as IL-4 and IL-5 originated from Th2-cell, and thus is effective as a therapeutic or prophylactic agent for allergic diseases, viral diseases and cancers.

5

The present invention has been completed on the basis of the above finding.

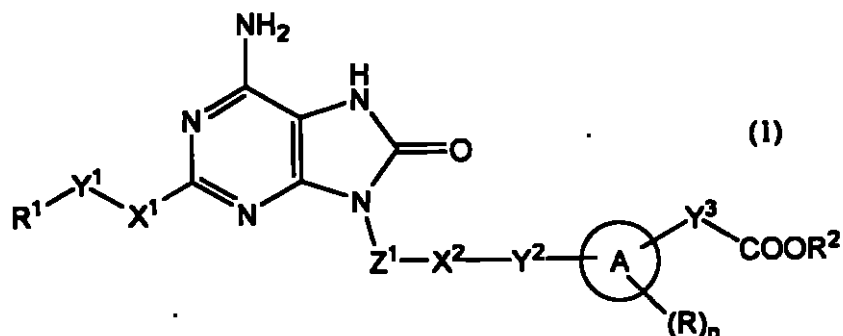
20

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Namely, the present invention is as follows:

[1] An 8-oxoadenine compound shown by the formula (1):

25



wherein ring A represents a 6-10 membered aromatic carbocyclic ring or a 5-10 membered heteroaromatic ring;

R represents a halogen atom, an alkyl group, a hydroxyalkyl group, a

haloalkyl group, an alkoxy group, a hydroxyalkoxy group, a haloalkoxy group, amino group, an alkylamino group, a dialkylamino group, or a cyclic amino group;

n represents an integer of 0-2, and when n is 2, the Rs may be the same or different;

Z¹ represents a substituted or unsubstituted alkylene group or a substituted or unsubstituted cycloalkylene group;

X² represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ or NR⁵CSNR⁶ (in which R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group.);

Y¹, Y² and Y³ represent each independently a single bond or an alkylene group;

X¹ represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁴ (wherein R⁴ is hydrogen atom or an alkyl group) or a single bond;

R² represents hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, a substituted or unsubstituted alkenyl group, a substituted or unsubstituted alkynyl group or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group; and

R¹ represents hydrogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, an alkoxycarbonyl group, a haloalkyl group, a haloalkoxy group, a substituted or unsubstituted aryl group, a substituted or unsubstituted heteroaryl group or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or its pharmaceutically acceptable salt.

[2] The 8-oxoadenine compound as described in the above [1], wherein ring A represents a 6-10 membered aromatic carbocyclic ring, or a 5-10 membered heteroaromatic ring containing 1-4 hetero atoms selected from 0-4 nitrogen atoms, 0-2 oxygen atoms and 0-2 sulfur atoms;

R represents a halogen atom, an alkyl group of 1-6 carbons, a hydroxyalkyl group of 1-6 carbon, a haloalkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of 1-6 carbons, a hydroxyalkoxy group of 1-6 carbons, a haloalkoxy group of 1-6 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons, a dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, and a cyclic amino group, n is an integer of 0-2, and when n is 2, Rs may be the same or different;

Z¹ represents an alkylene group of 1-6 carbons or a cycloalkylene group of

3-8 carbons, which is optionally substituted by hydroxy group;
X² represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO,
SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ or NR⁵CSNR⁶ (in which R⁵ and R⁶ are
independently hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group
5 of 1-6 carbons and a substituted or unsubstituted cycloalkyl group of 3-8
carbons, wherein the substituents of the alkyl group or cycloalkyl group
are selected from a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6
carbons, carboxy group, an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons,
carbamoyl group, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons, a
10 dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, a cyclic
amino group, carboxy group and tetrazolyl group which may be substituted
by an alkyl group of 1-6 carbons.);
Y¹, Y² and Y³ represent independently a single bond or an alkylene group of
1-6 carbons;
15 X¹ represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁴ (wherein R⁴ represents
hydrogen atom or an alkyl group), or a single bond;
R² represents a substituted or unsubstituted alkyl group of 1-6 carbons, a
substituted or unsubstituted alkenyl group of 2-6 carbons, a substituted
or unsubstituted alkynyl group of 2-6 carbons or a substituted or
20 unsubstituted cycloalkyl group of 3-8 carbons (wherein the substituent in
the alkyl group, the alkenyl group and the alkynyl group is selected from a
halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6 carbons, an acyloxy
group of 2-10 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons
and a dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, and
25 a cyclic amino group.);
R¹ represents hydrogen atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6
carbons, an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, a haloalkyl group of 1-6
carbons, a haloalkoxy group of 1-6 carbons, a substituted or unsubstituted
aryl group of 6-10 carbons, a substituted or unsubstituted 5-10 membered
30 heteroaryl group containing 1-4 hetero atoms selected from 0-4 nitrogen
atoms, 0-2 oxygen atoms or 0-2 sulfur atoms or a substituted or
unsubstituted cycloalkyl group of 3-8 carbons, and
the said substituent in the aryl group, the heteroaryl group and the
cycloalkyl group is selected from a halogen atom, hydroxy group, an alkyl
35 group of 1-6 carbons, a haloalkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of
1-6 carbons, a haloalkoxy group of 1-6 carbons, an alkylcarbonyl group of

2-5 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons and a dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, and the said cyclic amino group means a 4-7 membered saturated cyclic amino group containing 1-2 hetero atoms selected from 1-2 nitrogen atoms, 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom, which may be substituted with a halogen atom, hydroxy group, oxo group, an alkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of 1-6 carbons, an alkylcarbonyl group of 2-5 carbons or an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, in the formula (1), or its pharmaceutically acceptable salt.

[3] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in the above of the above [1] or [2], wherein X^2 in the formula (1) is oxygen atom, sulfur atom, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 or NR^5CONR^6 .

[4] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1] to [3], wherein Y^3 in the formula (1) is a single bond, methylene or ethylene.

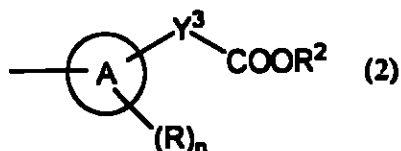
[5] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1] to [4], wherein Z^1 in the formula (1) is a straight chained alkylene group of 1-6 carbons which may be substituted with hydroxy group.

[6] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1]-[5], wherein X^1 in the formula (1) is oxygen atom or sulfur atom.

[7] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1]-[6], wherein Y^1 in the formula (1) is a single bond or an alkylene group of 1-6 carbons.

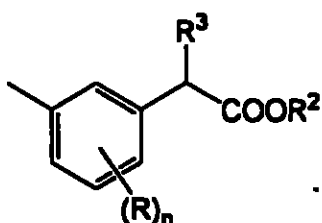
[8] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1]-[7], wherein R^1 in the formula (1) is hydrogen atom, an alkoxycarbonyl group, hydroxy group, or an alkoxy group.

[9] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in any of the above [1]-[8], wherein a group shown by the formula (2) in the formula (1):

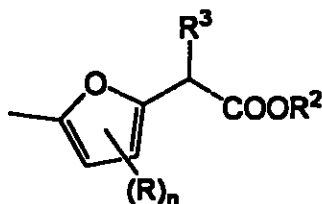


wherein ring A, R, n, Y³ and R² have the same meaning as in the formula (1),

is a group shown by the formula (3) or the formula (4):



(3)



(4)

5 wherein R, n and R² have the same meaning as in the formula (1), and R³ is hydrogen atom or an alkyl group.

10 [10] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in the above [9], wherein R² is methyl group or an alkyl group of 2-6 carbons substituted by a dialkylamino group or a cyclic amino group.

[11] The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as described in the above [9] or [10], wherein R³ is hydrogen atom.

15 [12] A pharmaceutical composition, comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] as an active ingredient.

[13] An immuno-modulator, comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] as an active ingredient.

20 [14] A therapeutic or prophylactic agent for viral diseases, cancers or allergic diseases, comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] as an active ingredient.

25 [15] A medicament for topical administration, comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] as an active ingredient.

[16] A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] as a medicament.

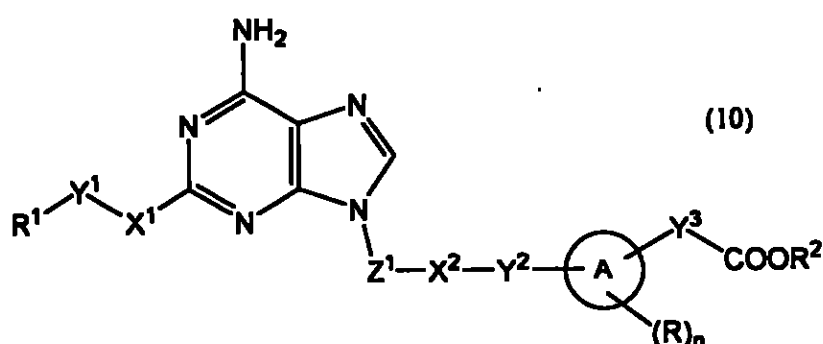
30 [17] A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] for manufacturing an immuno-modulator.

[18] A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11] for manufacturing a therapeutic or prophylactic agent for viral diseases, cancers and allergic diseases.

[19] A method for modulating immune response which comprises administering to a patient, an effective amount of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11].

[20] A method for treating or preventing viral diseases, cancers and allergic diseases which comprises administering to a patient, an effective amount of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt described in any of the above [1]-[11].

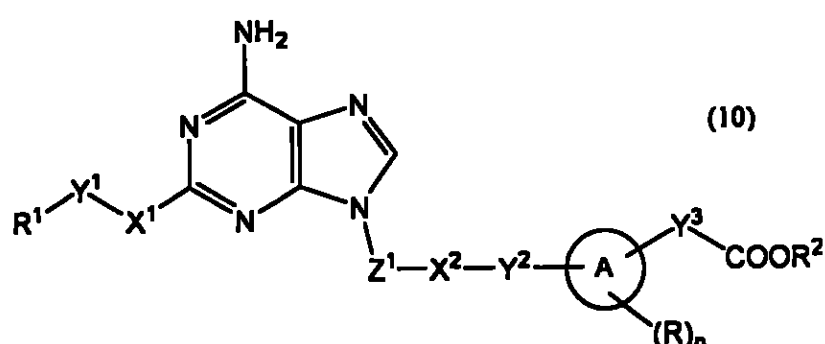
[21] A process for preparing the 8-oxoadenine compound as described in any of the above [1]-[11] which comprises brominating a compound shown by the formula (10):



wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the above [1],

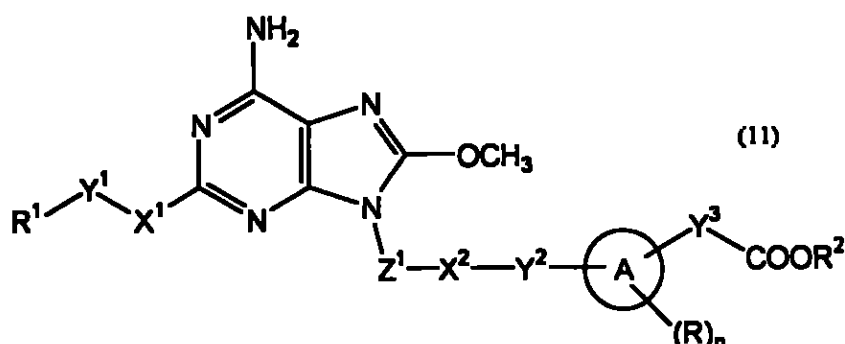
reacting the resultant with a metal alkoxide and then hydrolyzing, or hydrolyzing the resultant.

[22] A compound shown by the formula (10):



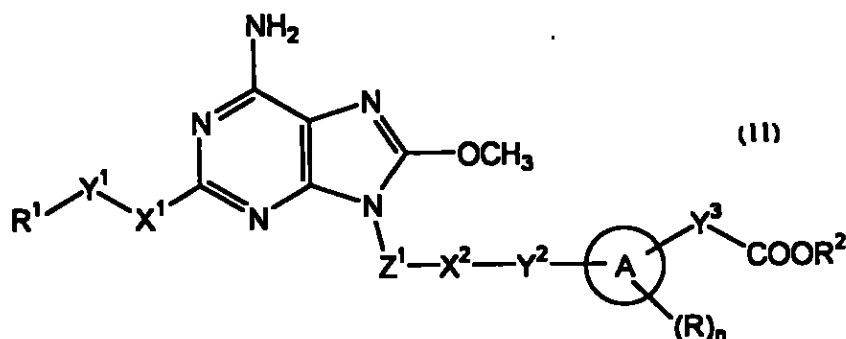
wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the above [1].

[23] A process for preparing an 8-oxoadenine compound as described in any of the above [1]-[11] which comprises deprotecting a compound shown by the formula (11):



wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the above [1].

[24] A compound shown by the formula (11):



wherein Ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the above [1].

[25] A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of the following compounds:

- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-[4-(2-methoxycarbonyl)ethyl]phenoxy]ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]

- adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)-
 5 butyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)-butyl]adenine,
 Methyl 3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)methyl)phenyl]acetate,
 10 [3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)methyl)phenyl]acetic acid,
 Methyl 3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)benzoate,
 3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)benzoic acid,
 15 Methyl 4-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)benzoate,
 4-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)benzoic acid,
 20 Methyl 3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-9H-purin-9-yl)propyl](2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl]acetate,
 Methyl 3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)methyl)phenyl]acetate,
 Ethyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate,
 25 3-(Dimethylamino)propyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate,
 Methyl 3-[4-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)sulfonyl)phenyl]propanoate,
 30 3-[4-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)sulfonyl)phenyl]propanoic acid,
 Methyl 3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetate,
 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetic acid,
 35 Methyl 3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-

- methoxyethyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate,
 (3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(2-methoxy-ethyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetic acid,
 Methyl (3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(methyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate
 5 (3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(methyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetic acid,
 Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)phenyl]acetate,
 10 [3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)phenyl]acetic acid,
 Methyl [3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetate,
 Methyl (3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate,
 15 (3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetic acid,
 Methyl [3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetate,
 20 Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino)sulfonyl)phenyl]acetate,
 [3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]amino)sulfonyl)phenyl]acetic acid,
 Methyl 3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)benzoate,
 25 3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)benzoic acid,
 Methyl (3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl)phenyl)acetate,
 30 (3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)(3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl)phenyl)acetic acid,
 Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl)phenyl]acetate,
 [3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl)phenyl]acetic acid,
 35 Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-

- (2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetate,
 [3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]
 [3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetic acid,
 Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-
 5 morpholin-4-ylethyl)amino)methyl]phenyl]acetate,
 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-
 morpholin-4-ylethyl)amino)methyl]phenyl]acetic acid,
 Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)propyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl]phenyl]acetate,
 10 Methyl [3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-
 (1H-tetrazol-5-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]acetate,
 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)ethyl]thio)phenyl]acetate,
 (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 15 yl)ethyl]thio)phenyl]acetic acid,
 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)ethyl]amino)phenyl]acetate,
 Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)propyl]amino)phenyl]acetate,
 20 (3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)propyl]amino)phenyl]acetic acid,
 Methyl [3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetate,
 ([3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-
 25 yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetic acid,
 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-
 methoxyethyl)amino)methyl]phenyl]acetate,
 (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl](2-
 methoxyethyl)amino)methyl]phenyl]acetic acid,
 30 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)ethyl]sulfonyl)phenyl]acetate,
 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 yl)ethyl](methyl)amino)methyl]phenyl]acetate,
 (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-
 35 yl)ethyl](methyl)amino)methyl]phenyl]acetic acid,
 Methyl 4-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-2-

hydroxypropoxy]benzoate,

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate,

Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[2-[4-(2-hydroxycarbonyl)ethyl]phenoxy]ethyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,

2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine, and

2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine.

The present invention is explained below further in details.

"Halogen atom" is exemplified by fluorine, chlorine, bromine and iodine, among which fluorine and chlorine are preferable.

"Alkyl group" is exemplified by a straight chained or branched alkyl group of 1-10 carbons, including specifically methyl group, ethyl group, propyl group, 1-methylethyl group, butyl group, 2-methylpropyl group, 1-methylpropyl group, 1,1-dimethylethyl group, pentyl group, 3-methylbutyl group, 2-methylbutyl group, 2,2-dimethylpropyl group, 1-ethylpropyl group, 1,1-dimethylpropyl group, hexyl group, 4-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 1-methylpentyl group, 3,3-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 1,2-dimethylbutyl group, heptyl group, 1-methylhexyl group, 1-ethylpentyl group, octyl group, 1-methylheptyl group, 2-ethylhexyl group, nonyl group and decyl group, among which an alkyl group of 1-6 carbons is preferable and an alkyl group of 1-4 carbons is further preferable.

"Cycloalkyl group" is exemplified by a 3-8 membered monocyclic

cycloalkyl group, including specifically cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group and cyclooctyl group.

5 "Alkenyl group" is exemplified by a straight chained or branched alkenyl group of 2-8 carbons having 1-3 double bonds, including specifically ethenyl group, 1-propenyl group, 2-propenyl group, 1-methyl-ethenyl group, 1-butenyl group, 2-butenyl group, 3-butenyl group, 2-methyl-2-propenyl group, 1-pentenyl group, 2-pentenyl group, 4-pentenyl group, 3-methyl-2-butenyl group, 1-hexenyl group, 2-hexenyl group and 1-octenyl group, among which an alkenyl group of 2-4 carbons is preferable.

10 "Alkynyl group" is exemplified by a straight chained or branched alkynyl group of 2-8 carbons having 1 or 2 triple bonds, including specifically ethynyl group, 1-propynyl group, 2-propynyl group, 1-butylnyl group, 2-butylnyl group, 3-butylnyl group, 1-methyl-2-propynyl group, 1-pentynyl group, 2-pentynyl group, 3-pentynyl group, 5-pentynyl group, 1-methyl-3-butylnyl group, 1-hexynyl group, and 2-hexynyl group, among which an alkynyl group of 2-4 carbons is preferable.

15 "Alkylene" is exemplified by a straight chained or branched alkylene group of 1-6 carbons, including specifically methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, methylmethylene, ethylmethylene, propylmethylene, 1-methylethylene, 2-methylethylene, 1-methyltrimethylene, 2-methyltrimethylene, 2,2-dimethyltrimethylene, 2-methyltetramethylene and 3-methylpentamethylene.

20 "Cycloalkylene" is exemplified by a cycloalkylene of 3-8 carbons, which is a divalent group of a cycloalkane in the above mentioned cycloalkyl group, including specifically 1,2-cyclopropylene, 1,3-cyclobutylene, 1,2-cyclobutylene, 1,3-cyclopentylene, 1,2-cyclopentylene, 1,2-cyclohexylene, 1,3-cyclohexylene, 1,4-cyclohexylene, 1,4-cycloheptylene and 1,5-cyclooctylene.

25 "Alkoxy group" is exemplified by a straight chained or branched alkoxy group of 1-10 carbons, including specifically methoxy group, ethoxy group, propoxy group, 1-methylethoxy group, butoxy group, 2-methylpropoxy group, 1-methylpropoxy group, 1,1-dimethylethoxy group, pentoxy group, 3-methylbutoxy group, 2-methylbutoxy group, 2,2-dimethylpropoxy group, 1-ethylpropoxy group, 1,1-dimethylpropoxy group,

35

hexyloxy group, 4-methylpentyloxy group, 3-methylpentyloxy group, 2-methylpentyloxy group, 1-methylpentyloxy group, 3,3-dimethylbutoxy group, 2,2-dimethylbutoxy group, 1,1-dimethylbutoxy group, 1,2-dimethylbutoxy group, heptyloxy group, 1-methylhexyloxy group, 1-ethylpentyloxy group, octyloxy group, 1-methylheptyloxy group, 2-ethylhexyloxy group, nonyloxy group and decyloxy group, among which an alkoxy group of 1-6 carbons is preferable, and an alkoxy group of 1-4 carbons is further preferable.

"Alkyl moiety" in "alkylcarbonyl group" is exemplified by the same as the above mentioned alkyl group. Preferable alkylcarbonyl group is a straight chained or branched alkylcarbonyl group of 2-5 carbons, including specifically acetyl group, propanoyl group, butanoyl group and 2-methylpropanoyl group.

"Alkoxy moiety" in "alkoxycarbonyl group" is exemplified by the same as the above mentioned alkoxy group. Preferable alkoxycarbonyl group is a straight chained or branched alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, including specifically methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, propoxycarbonyl group, 2-methylethoxycarbonyl group, butoxycarbonyl group and 2-methylpropoxycarbonyl group.

"Alkyl moiety" in "hydroxyalkyl group" is exemplified by the same as the above mentioned alkyl group. A hydroxyalkyl group includes specifically 2-hydroxyethyl group, 3-hydroxypropyl group, 4-hydroxybutyl group and 2-hydroxypropyl group.

"Haloalkyl group" is exemplified by an alkyl group substituted by the same or different, 1-9 halogen atoms, preferably 1-5 halogen atoms, including specifically trifluoromethyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, 2,2-difluoroethyl group and pentafluoroethyl group.

"Alkoxy moiety" in "hydroxyalkoxy group" is exemplified by the same as the above mentioned alkoxy group. A hydroxyalkoxy group includes specifically 2-hydroxyethoxy group, 3-hydroxypropoxy group, 4-hydroxybutoxy group and 2-hydroxypropoxy group.

"Haloalkoxy group" is exemplified by an alkoxy group substituted by the same or different, 1-9 halogen atoms, preferably 1-5 halogen atoms, including specifically trifluoromethoxy group, 2,2,2-trifluoroethoxy group, 2,2-difluoroethoxy group and pentafluoroethoxy group.

"Alkyl moiety" in "alkylamino group" is exemplified by the same as

the above mentioned alkyl group as above. Preferable alkylamino group is a straight chained or branched alkylamino group of 1-4 carbons, including specifically methylamino group, ethylamino group, propylamino group, 2-methylethylamino group and butylamino group.

Two alkyl moieties in "dialkylamino group" may be the same or different, and the alkyl moiety is exemplified by the same as the above mentioned alkyl group. Preferable dialkylamino group is a straight chained or branched dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-4 carbons, including specifically dimethylamino group, diethylamino group, dipropylamino group, methylethylamino group, methylpropylamino group and ethylpropylamino group.

"Cyclic amino group" is exemplified by a saturated 4-7 membered cyclic amino group containing 1-2 hetero atoms selected from 1-2 nitrogen atoms, 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom, including specifically azetidiny group, piperidiny group, piperazinyl group, morpholino group and thiomorpholino group. The cyclic amino group may be substituted with a halogen atom, hydroxy group, oxo group, an alkyl group, an alkoxy group, an alkylcarbonyl group or an alkoxycarbonyl group.

"Aryl group" is exemplified by a 6-10 membered aryl group, including specifically phenyl group, 1-naphthyl group and 2-naphthyl group.

"Heteroaryl group" is exemplified by a 5-10 membered mono or bicyclic heteroaryl group containing 1-4 hetero atoms selected from 0-2 nitrogen atoms, 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom, including specifically furyl group, thienyl group, pyrrolyl group, pyridyl group, indolyl group, isoindolyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, pyrazolyl group, imidazolyl group, pyrimidinyl group, pyrazinyl group, pyridazinyl group, thiazolyl group and oxazolyl group. The bonding site in the heteroaryl group is not specifically limited and it may be on any of the nitrogen or carbon atoms.

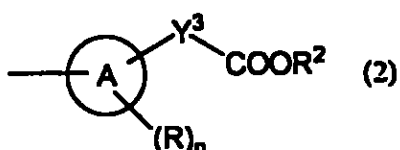
"6-10 Membered aromatic carbocyclic ring" shown by ring A in the formula (1) is exemplified by benzene ring and naphthalene ring.

"5-10 Membered heteroaromatic ring" shown by ring A is exemplified by a 5-10 membered monocyclic or bicyclic heteroaromatic ring containing 1-4 hetero atoms selected from 0-4 nitrogen atoms, 0-2 oxygen atoms and 0-2 sulfur atoms, including specifically pyrrole ring, furan ring,

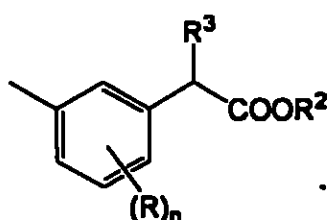
thiophene ring, pyrazole ring, imidazole ring, oxazole ring, thiazole ring, isoxazole ring, isothiazole ring, pyridine ring, pyridazine ring, pyrimidine ring, pyrazine ring, triazine ring, quinoline ring, isoquinoline ring, indole ring, benzofuran ring, benzothiophene ring, indazole ring, benzoisoxazole ring, benzoisothiazole ring, benzoimidazole ring, benzoxazole ring, benzothiazole ring, phthalazine ring, quinazoline ring and quinoxaline ring.

The bonding site in the heteroaromatic ring is not specifically limited and it may be on any of the nitrogen or carbon atoms. Preferable heterocyclic ring shown by ring A is pyridine ring, furan ring, thiophene ring, pyrrole ring, indole ring and oxazole ring, further preferable one is pyridine ring, furan ring and thiophene ring.

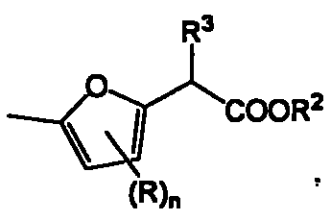
The group shown by the formula (2):



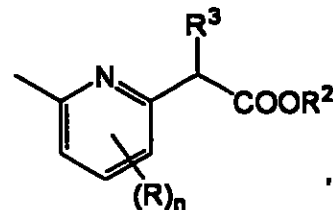
, wherein ring A, R, n, Y³ and R² are the same defined in the above, is preferably one selected from the group consisting of following formulas (3) to (9):



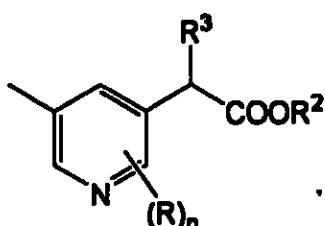
(3)



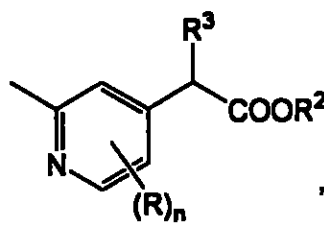
(4)



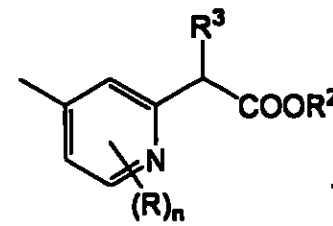
(5)



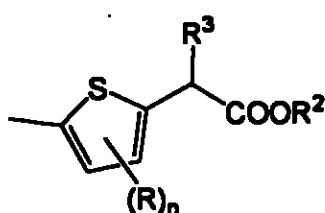
(6)



(7)



(8)



(9)

, wherein n, R and R² have the same meaning as above, and R³ is a hydrogen atom or an alkyl group, preferably hydrogen atom.

In the formula (1), R is preferably exemplified by a halogen atom such as fluorine atom and chlorine atom, an alkyl group of 1-4 carbons such as methyl group and ethyl group, an alkoxy group of 1-4 carbons such as methoxy group and ethoxy group, a haloalkyl group of 1-2 carbons such as trifluoromethyl group, difluoromethyl group and 2,2,2-trifluoroethyl group, a haloalkoxy group of 1-2 carbons such as trifluoromethoxy group, difluoromethoxy group and 2,2,2-trifluoroethoxy group, a dialkylamino group of 1-5 carbons such as dimethylamino group, diethylamino group, ethylmethylamino group and dipropylamino group, and a cyclic amino group such as morpholino group, piperidino group, piperazino group and pyrrolidino group, and the cyclic amino group may be substituted with a halogen atom, hydroxy group, an alkyl group, an alkoxy group, an alkylcarbonyl group or an alkoxycarbonyl group.

In the formula (1), n is preferably 0 or 1.

In the substituted or unsubstituted alkyl group, the substituted or unsubstituted alkenyl group, the substituted or unsubstituted alkynyl group and the substituted or unsubstituted cycloalkyl group shown by R^2 in the formula (1), the substituent is exemplified by a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, an acyloxy group, amino group, an alkylamino group, a dialkylamino group and a cyclic amino group.

The acyloxy group is exemplified by acyloxy group of 2-10 carbons, including a substituted or unsubstituted alkylcarbonyloxy group of 2-5 carbons, a substituted or unsubstituted alkenylcarbonyloxy group of 2-5 carbons, a substituted or unsubstituted alkynylcarbonyloxy group of 2-5 carbons, a substituted or unsubstituted arylcarbonyloxy group and a substituted or unsubstituted heteroarylcarbonyloxy group. The alkyl, alkenyl and alkynyl in the above alkylcarbonyloxy group, alkenylcarbonyloxy group and alkynylcarbonyloxy group are exemplified by the same as the above mentioned alkyl group, alkenyl group and alkynyl group, respectively.

The substituent in the substituted alkylcarbonyloxy group, alkenylcarbonyloxy group and alkynylcarbonyloxy group is exemplified by a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group and an aryl group.

The aryl moiety in the above arylcarbonyloxy group is exemplified by the same as the above mentioned aryl group. The heteroaryl in the above heteroarylcarbonyloxy group is exemplified by the same as the above mentioned heteroaryl group. The substituent in the above substituted aryl group and heteroaryl group is exemplified by a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, a haloalkyl group, a haloalkoxy group, an alkylcarbonyl group, amino group, an alkylamino group and a dialkylamino group.

The substituent in the substituted or unsubstituted alkyl group in the groups R^5 and R^6 in the formula (1) is exemplified by a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, a carboxy group, an alkoxycarbonyl group, carbamoyl group, an alkylamino group, a dialkylamino group, a cyclic amino group, carboxy group and tetrazolyl group which may be substituted by an alkyl group, wherein the groups R^5 and R^6 may be substituted with one or more substituents, preferably 1-3 substituents.

The cyclic amino group includes specifically piperidino group, piperazino group, pyrrolidino group, morpholino group, thiomorpholino

group, pyrrolidon-1-yl group and succinimid-1-yl group, 4-hydroxypiperidino group and 4-methylpiperidino group.

R^2 is preferably hydrogen atom, an alkyl group of 1-4 carbons, an acyloxyalkyl group, or an alkyl group of 1-6 carbons substituted by amino group, an alkylamino group, a dialkylamino group or a cyclic amino group. The acyloxyalkyl group is exemplified specifically by acetoxymethyl group, 1-acetoxyethyl group and benzoyloxymethyl group. Further preferably, R^2 is methyl group, or an alkyl group of 1-4 carbons substituted by amino group, an alkylamino group, a dialkylamino group or a cyclic amino group.

The compound in the formula (1) wherein R^2 represents hydrogen atom is also useful as the synthetic intermediate of the compound wherein R^2 represents except hydrogen atom. The compound in the formula (1) wherein R^2 represents hydrogen atom is also useful as a reagent for testing pharmacokinetics of the compound wherein R^2 represents except hydrogen atom because the former corresponds to a metabolite of the latter.

In the formula (1), Y^2 is preferably a single bond or a straight chained alkylene group of 1-4 carbons, including specifically methylene, ethylene, trimethylene and tetramethylene.

In the formula (1), Y^3 is preferably a single bond or a straight chained or branched alkylene of 1-4 carbons, including specifically methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene and methylmethylenes.

In the formula (1), X^2 is preferably oxygen atom, $NHSO_2$, $NHCONH$ and NR^5 .

In the formula (1), Z^1 is preferably a straight chained or branched alkylene of 1-5 carbons, including specifically methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene and pentamethylene, 2-methylmethylene, 2-methylethylene, 1-methylethylene, 2-methylpropylene and 2,2-dimethylpropylene. Still further preferably Z^1 is ethylene, trimethylene and tetramethylene. The alkylene may be substituted by hydroxy group, oxo group, etc.

In the formula (1), when X^1 is NR^4 , R^4 is preferably hydrogen atom and an alkyl group of 1-3 carbons, more preferably hydrogen atom and methyl group. X^1 is preferably oxygen atom and sulfur atom, more preferably oxygen atom.

In the formula (1), Y^1 is preferably alkylene of 1-6 carbons, including specifically methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene,

pentamethylene and heptamethylene, more preferably a straight chained alkylene of 1-5 carbons.

In the formula (1), R¹ is preferably hydrogen atom, hydroxy group, a straight chained or branched alkoxy group of 1-4 carbons, a straight
5 chained or branched alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, a haloalkyl group of 1 or 2 carbons, a haloalkoxy group of 1 or 2 carbons and a substituted or unsubstituted aryl group. The aryl group is preferably phenyl group.

The substituent in the substituted aryl group and the substituted
10 heteroaryl group is exemplified by a halogen atom, hydroxy group, an alkyl group, an alkoxy group, a haloalkyl group, a haloalkoxy group, an alkylcarbonyl group, amino group, an alkylamino group and a dialkylamino group.

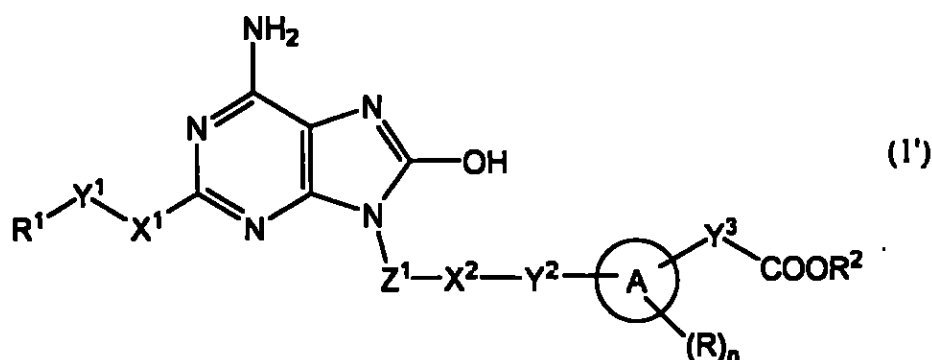
More preferably R¹ is hydrogen atom, hydroxy group, a straight
15 chained or branched alkoxy group of 1-4 carbons and a straight chained or branched alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons.

The above alkoxy group is specifically exemplified by methoxy group and ethoxy group. The above alkoxycarbonyl group is specifically exemplified by methoxycarbonyl group and ethoxycarbonyl group. The
20 above haloalkyl group is specifically exemplified by trifluoromethyl group. The above haloalkoxy group is specifically exemplified by trifluoromethoxy group.

The adenine compound of the present invention, in accordance with the kind of the substituent includes all tautomers, geometrical
25 isomers, stereoisomers, and a mixture thereof.

Namely, in a case where there are one or more asymmetrical carbons in the compound of the formula (1), there exist diastereomers and optical isomers, and mixtures of those diastereomers and optical isomers and separated ones are also included in the present invention.

30 Additionally, the adenine compound shown by the formula (1) and its tautomers are chemically equivalent, and the adenine compound of the present invention includes the tautomers. The tautomer is specifically a hydroxy compound shown by the formula (1'):

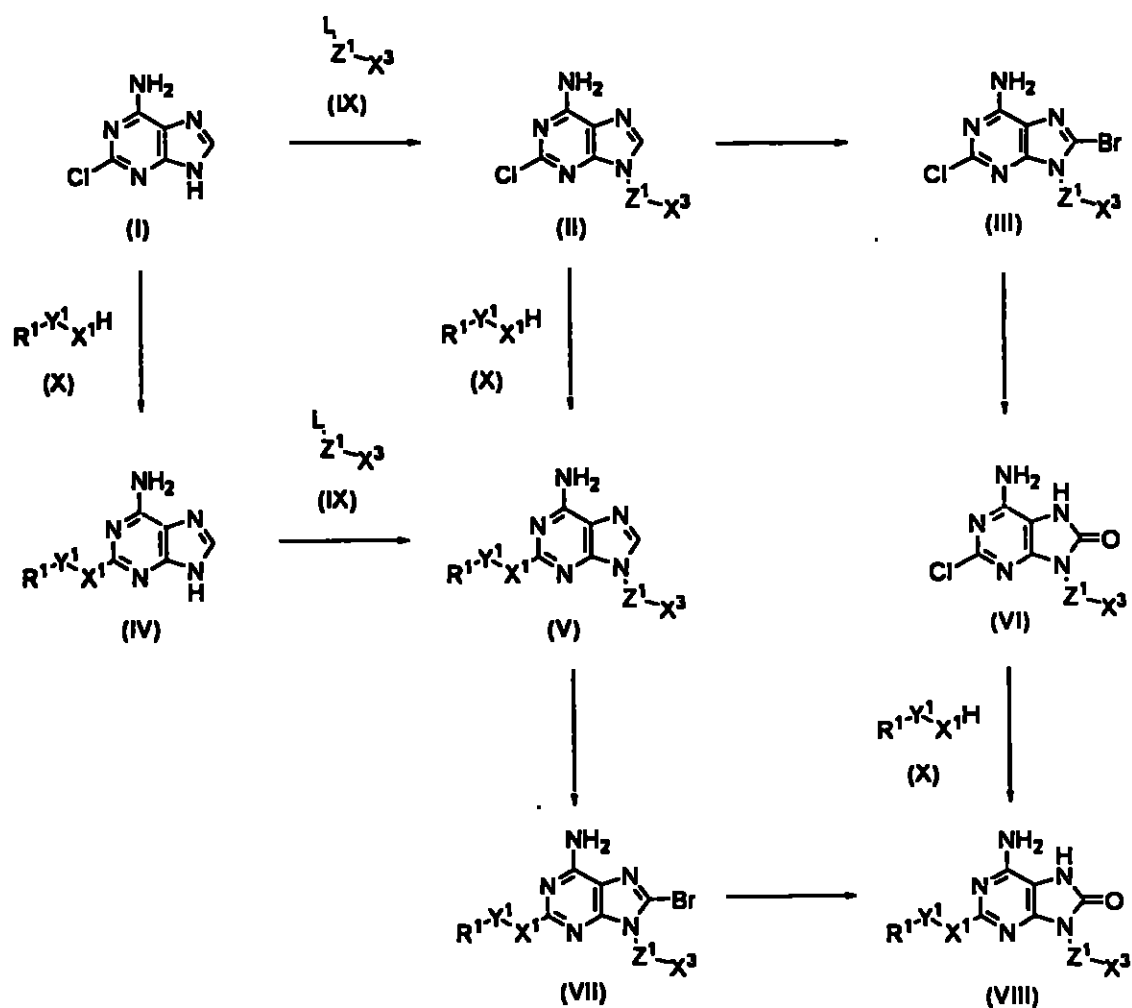


, wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ have the same meanings as above.

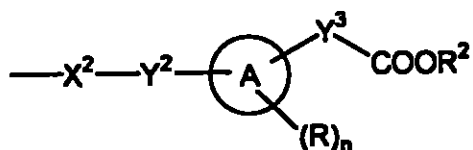
The pharmaceutically acceptable salt is exemplified by an acid salt and a base salt. The acid salt is, for example, an inorganic acid salt such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydroiodide, nitrate and phosphate, and an organic acid salt such as citrate, oxalate, acetate, formate, propionate, benzoate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate and p-toluenesulfonate, and the base salt is exemplified by an inorganic base salt such as sodium salt, potassium salt, calcium salt, magnesium salt and ammonium salt, and an organic base salt such as triethylammonium salt, triethanolammonium salt, pyridinium salt and diisopropylammonium salt, and further a basic or acidic amino acid salt such as arginine salt, aspartic acid salt and glutamic acid salt. The compound shown by the formula (1) may be hydrate and a solvate such as ethanolate.

The compound shown by the formula (1) can be prepared by the following methods. The starting compounds not disclosed in the below can be prepared by a similar method to the following method or by a known method or its similar method.

Preparation Method 1



, wherein L represents a leaving group, and R^1 , Y^1 , X^1 and Z^1 have the same meanings as above, and X^3 is a group shown by the following formula:



(wherein ring A, n , R , R^2 , X^2 , Y^2 and Y^3 have the same meanings as above), a leaving group, amino group, hydroxy group, mercapto group, carboxy group or sulfonic acid group.

The compound (II) can be obtained by reacting the compound (I) with the compound (IX) in the presence of a base.

As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as

sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, a metal hydrogenate such as sodium hydride, a metal alkoxide such as potassium t-butoxide. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, and an aprotic solvent such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and acetonitrile. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

The compound (III) can be obtained by brominating the compound (II). As the brominating agent, use can be made of bromine, hydroperbromic acid and N-bromosuccinimide. In this reaction, a reaction auxiliary such as sodium acetate may be added. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, methylene chloride and dichloroethane, ether such as diethyl ether, acetic acid and carbon disulfide. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

The compound (VI) can be obtained by reacting the compound (III) with a metal alkoxide such as sodium methoxide, followed by treating under acidic conditions.

As the solvent on reacting with the metal alkoxide, use is made of an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, an aprotic solvent such as dimethylformamide and an alcohol such as methanol corresponding to the metal alkoxide used. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

As the acid to be used in the acid treatment, use can be made of an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid and sulfuric acid and an organic acid such as trifluoroacetic acid. As the solvent, use is made of ether such as diethyl ether and tetrahydrofuran, an aprotic solvent such as dimethylformamide and acetonitrile and an alcohol such as methanol and ethanol. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

The compound (VIII) can be obtained by reacting the compound (VI)

with the compound (X).

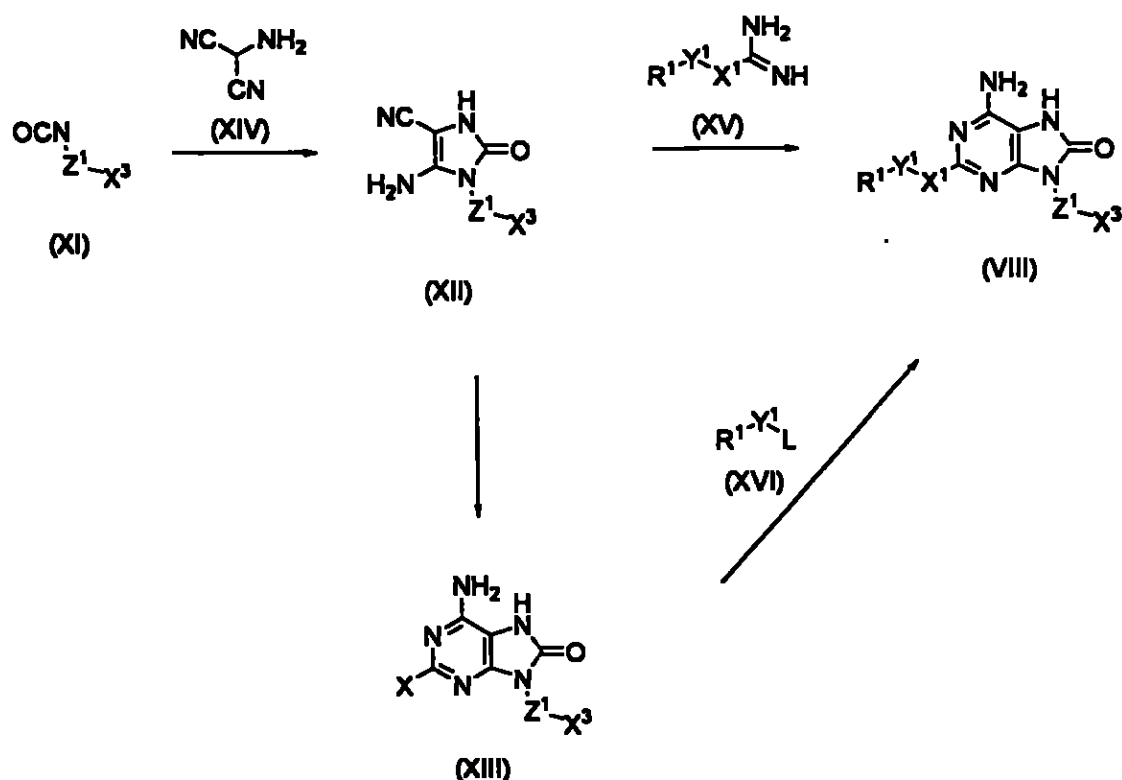
In a case where X^1 is NR^4 , the reaction is conducted in the presence or absence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide and an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine and 4-dimethylamino pyridine. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, an alcohol such as propanol and butanol and an aprotic solvent such as dimethylformamide. The reaction temperature is selected from a range of about 50°C to about 200°C. The reaction may be carried out in the absence of a solvent.

In a case where X^1 is oxygen atom or sulfur atom, the reaction is conducted in the presence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal such as sodium and potassium and an alkali metal hydride such as sodium hydride. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, and an aprotic solvent such as dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction may be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of about 50°C to about 200°C.

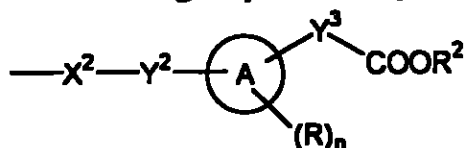
In a case where X^1 is SO_2 , an intermediate wherein the corresponding X^1 is sulfur atom is oxidized by oxone (registered trade mark) or m-chloroperbenzoic acid (mCPBA).

In the process of preparing the compound (VIII) from the compound (I), the compound (V) can also be synthesized from the compound (II) by the same method as above, or the compound (VIII) can also be obtained by synthesizing the compound (V) from the compound (I) through the compound (IV) and converting the resultant to the compound (VII) which is then converted to the object.

Preparation Method 2



, wherein L is a leaving group, R^1 , Y^1 , X^1 and Z^1 have the same meanings as above, X is amino group, hydroxy group or mercapto group, and X^3 is a group shown by the following formula:



(wherein ring A, n, R, R^2 , X^2 , Y^2 and Y^3 have the same meanings as above.), a leaving group, amino group, hydroxy group, mercapto group, carboxy group or sulfonic acid group.

The compound (XII) can be obtained by reacting the compound (XI) with the compound (XIV) in the presence of a base.

As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine, a metal alkoxide such as sodium methoxide. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as methylene chloride, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, an alcohol such as

methanol and ethanol, and an aprotic solvent such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and acetonitrile. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

The compound (VIII) can be obtained by reacting the compound (XII) with the compound (XV) in the presence or absence of a base.

As the base, use can be made of an inorganic base including an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine, a metal alkoxide such as sodium methoxide. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, an alcohol such as methanol and ethanol, and an aprotic solvent such as toluene, dimethylformamide and dimethyl sulfoxide.

The reaction may be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

In the process for preparing the compound (VIII) from the compound (XII), the compound (VIII) can also be obtained by synthesizing the compound (XIII) and then reacting it with the compound (XVI).

In a case where X is amino group, the compound (XIII) can be obtained by reacting the compound (XII) with guanidine in the presence or absence of a base.

As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine, a metal alkoxide such as sodium methoxide.

As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, an alcohol such as methanol and ethanol, and an aprotic solvent such as toluene, dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction may be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

In a case where X is hydroxy group, the compound (XIII) can be

obtained by reacting the compound (XII) with urea in the presence or absence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine, and a metal alkoxide such as sodium methoxide.

As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, an alcohol such as methanol and ethanol, and an aprotic solvent such as toluene, dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction may be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

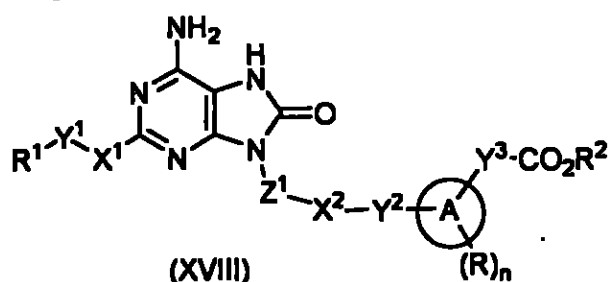
In a case where X is mercapto group, the compound (XIII) can be obtained by reacting the compound (XII) with benzoylisothiocyanate in the presence or absence of a base, followed by cyclization. In the reaction with benzoylisothiocyanate, as the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate and an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as methylene chloride, an ether such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and an aprotic solvent such as dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction temperature is selected from a range of 0 °C to around the boiling point of the solvent.

In the cyclization reaction, as the base, use can be made of an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide and a metal alkoxide such as sodium methoxide and potassium t-butoxide. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran, an alcohol such as ethanol and 2-propanol and an aprotic solvent such as dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The reaction temperature is selected from a range of around room temperature to around the boiling point of the solvent.

The compound (VIII) can be obtained by reacting the compound (XIII) with the compound (XVI) in the presence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and

potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, a metal hydrogenate such as sodium hydride, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine and a metal alkoxide such as potassium t-butoxide. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and an aprotic solvent such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and acetonitrile. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

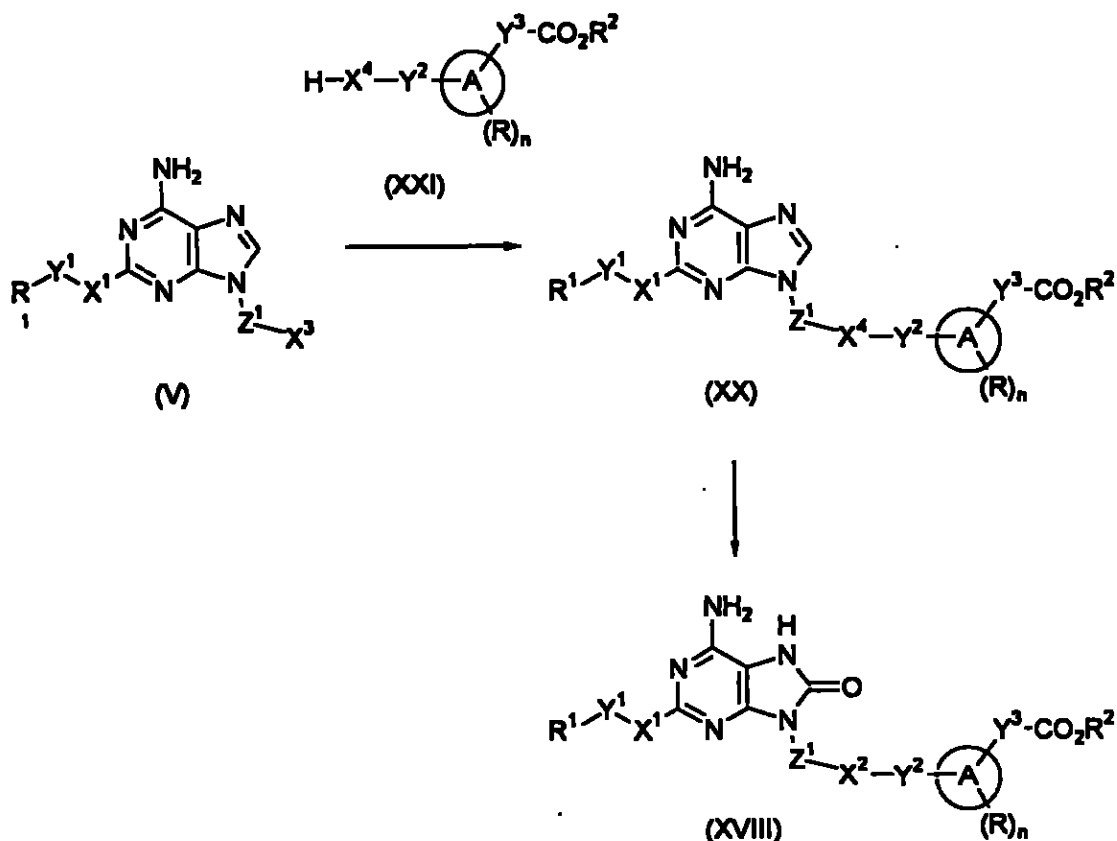
Preparation Method 3



, wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ have the same meanings as above.

In a case where X³ is a leaving group, amino group, hydroxy group, mercapto group, carboxy group or sulfonic acid group in the above formula (II) to (XVI), each of them can be respectively converted to the compound (XVIII) according to a method known to the skilled artisan or similar thereto. Those methods are, for example, disclosed in "Comprehensive Organic Transformations, R. C. Lalock (VCH Publishers, Inc. 1989)". Those methods are concretely explained below.

(1) A case where X³ is a leaving group



, wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ have the same meanings as above, and X⁴ is oxygen atom, sulfur atom or NR⁵.

The compound (XX) can be obtained by reacting the compound (V) (wherein X³ is a leaving group) with the compound (XXI).

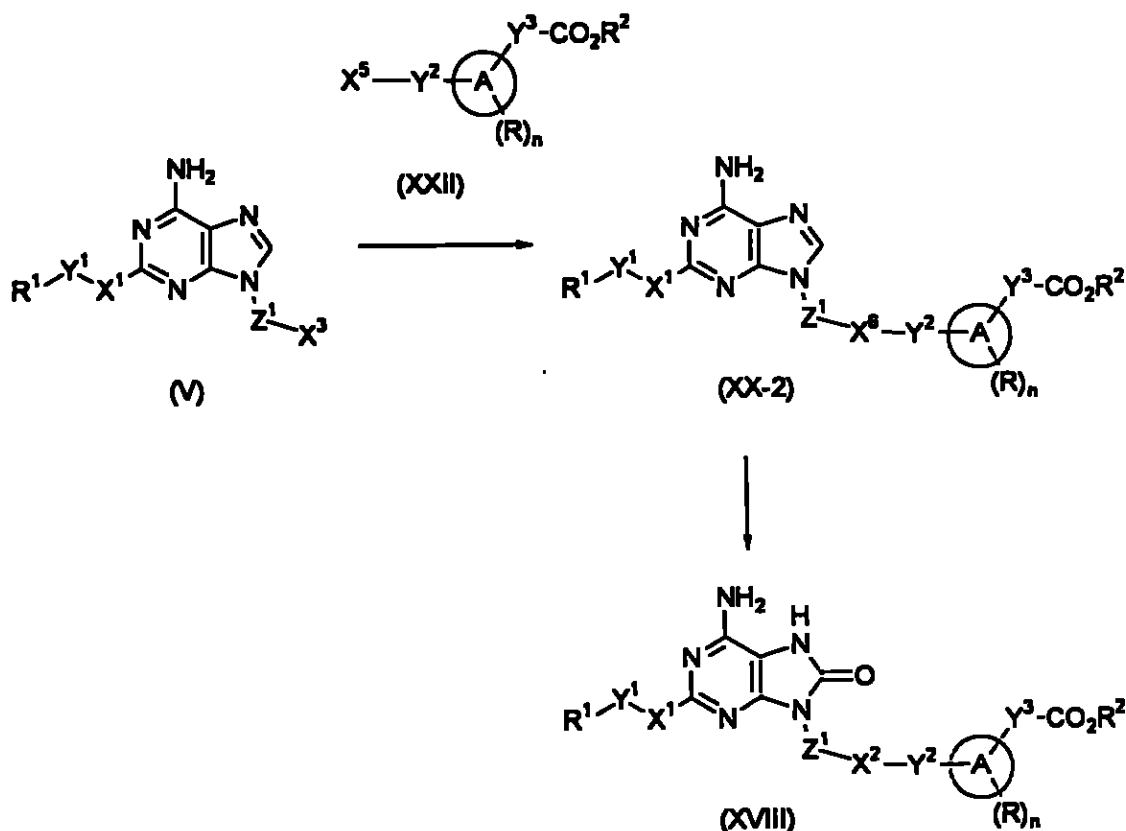
In case where X⁴ is NR⁵, the reaction is conducted in the presence or absence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, a metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide and an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine and 4-dimethylaminopyridine. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and diglyme, an alcohol such as propanol and butanol and an aprotic solvent such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or acetonitrile. The reaction may also be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

In case where X⁴ is oxygen atom or sulfur atom, the reaction is conducted in the presence of a base. As the base, use can be made of an

alkali metal such as sodium or potassium or a alkali metal hydride such as sodium hydride. As the solvent, use can be made of an ether such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and diglyme and an aprotic solvent such as dimethylformamide or dimethyl sulfoxide. The reaction may also be carried out in the absence of a solvent. The reaction temperature is selected from a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

(2) A case where X^3 is amino group

i) A case where X^2 is NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 or NR^5CSNR^6



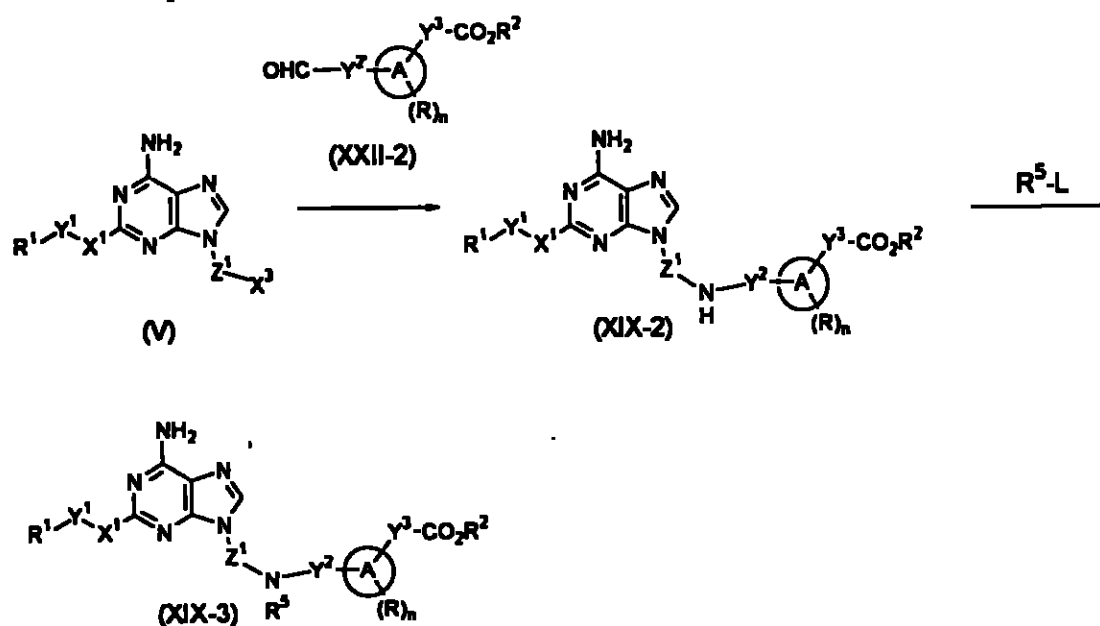
, wherein ring A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 and Z^1 have the same meanings as above, X^5 is $COCl$, SO_2Cl , NCO or NCS , and X^6 is NR^5CO , NR^5SO_2 , $NR^5CO_2NR^6$ or NR^5CSNR^6 .

The compound (XX) can be obtained by reacting the compound (V) (wherein X^3 is amino group) with the compound (XXII) in the presence or absence of a base. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate and an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine and 4-dimethylaminopyridine.

As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and an aprotic solvent such as toluene and xylene. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

ii) A case where X^2 is NR^5

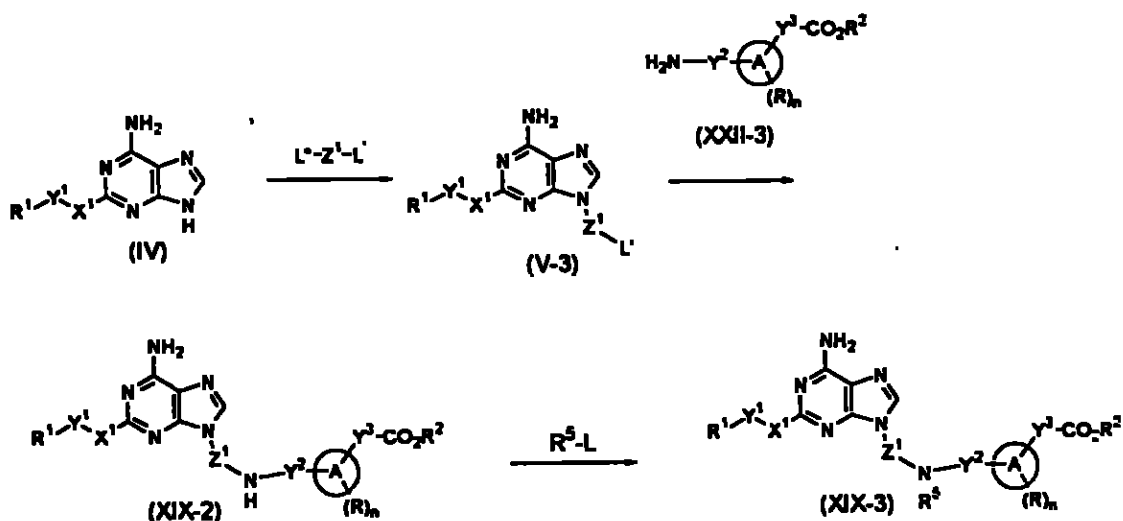
The compound (XIX-2) or the compound (XIX-3) which corresponds to the compound of formula (1) can be obtained by the following process.



, wherein ring A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 and L have the same meanings as above, and Y^2 is combined with methylene to represent Y^2 .

The compound (XIX-2) can be obtained by reacting the compound (V) with the aldehyde compound (XXII-2) using a reducing agent such as sodium borohydride ($NaBH_4$) in a solvent such as methanol. When R^5 is except hydrogen atom, the compound (XIX-3) can be obtained by reacting the compound (XIX-2) with alkylating reagent such as a halogenated alkyl reagent in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as acetonitrile or dimethylformamide.

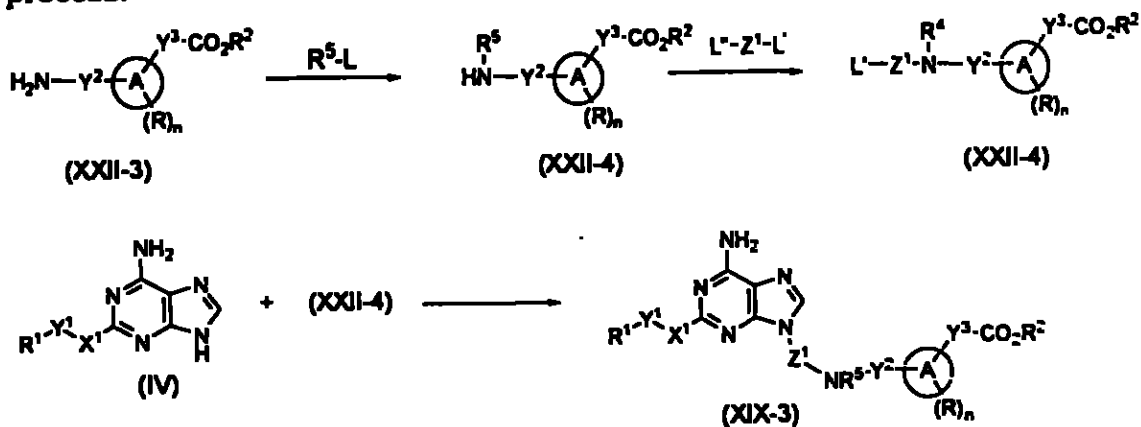
The compound (XIX-2) or the compound (XIX-3) can be also obtained in the following process.



, wherein ring A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Z¹ and L have the same meanings as above, and L' and L" is the same or different, and is a leaving group.

5 The compound (V-3) can be obtained by reacting the compound (IV) with the compound shown as L'-Z¹-L' such as alkylene dihalide in the presence of a base such as potassium carbonate in the solvent such as dimethylformamide. The compound (XIX-2) can be obtained by reacting the compound (V-3) with the compound (XXII-3) under the same condition. 10 The compound (XIX-2) is converted to the compound (XIX-3) wherein R⁵ is the group except hydrogen in the same manner as mentioned above.

The compound (XIX-3) can be also obtained by the following process.

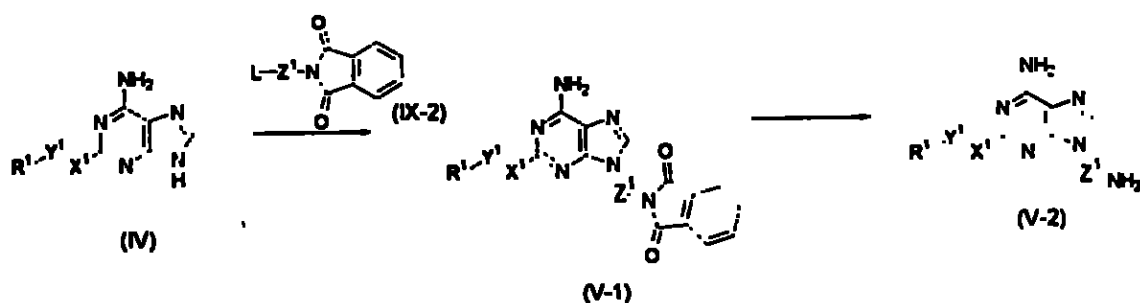


15 , wherein ring A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, L' and L" have the same meanings as above.

The compound (XXII-4) can be obtained by alkylating the compound (XXII-3) in the two-steps process. The compound (XIX-3) can

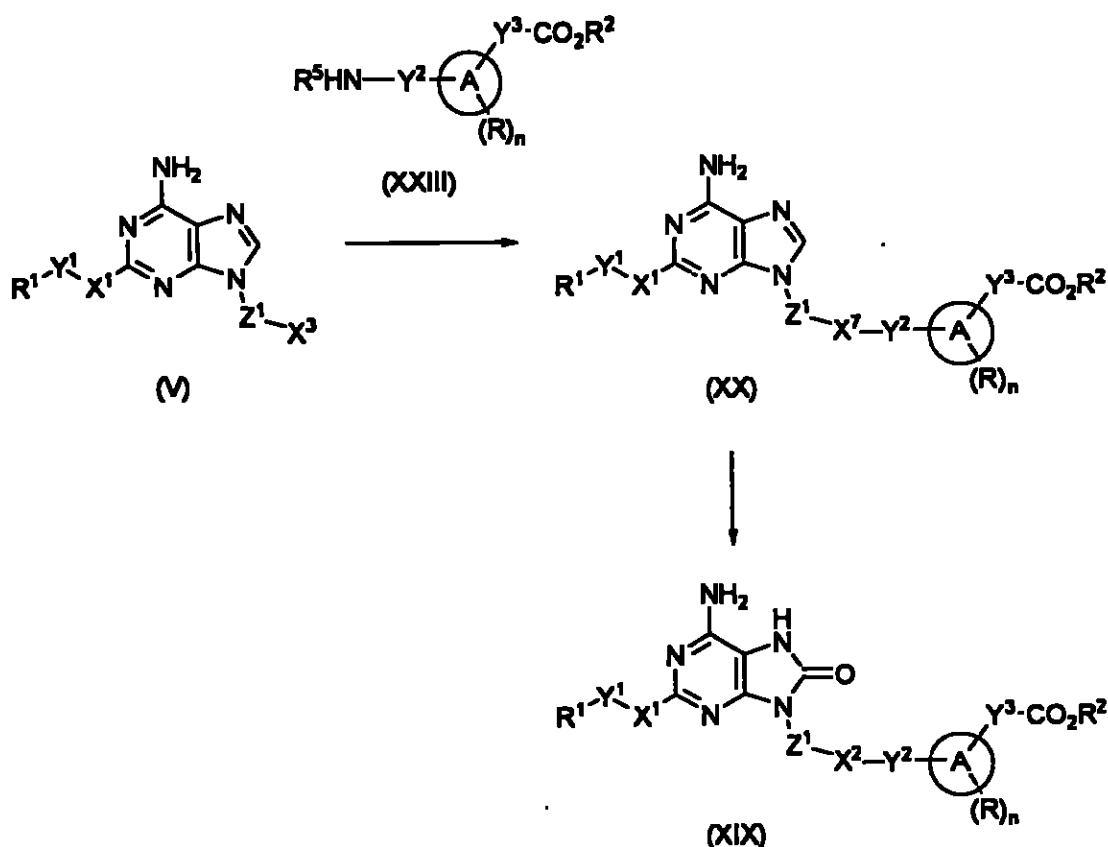
be obtained by condensing the compound (XXII-4) with the compound (IV) in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide. In the case of the compound (XIX-3) wherein R^5 represent hydrogen atom, the compound (XXII-4) can be obtained by reacting the compound (XIX-3) with the compound shown as $L''-Z^1-L'$ such as alkylene dihalide.

The amino group in the compound (V) can be protected if necessary, and the protecting group of the amino group can be deprotected to give the compound (V) wherein X^3 represents amino group. For example, the compound (V-1) can be obtained by reacting the compound (IV) with the compound (IX-2) in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide. The obtained compound can be treated with hydrazine in a solvent such as ethanol to give the compound (V-2), namely the compound (V) wherein X^3 represents amino group.



, wherein R^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 and L have the same meanings as above.

(3) A case where X^3 is carboxy group or sulfonic acid group



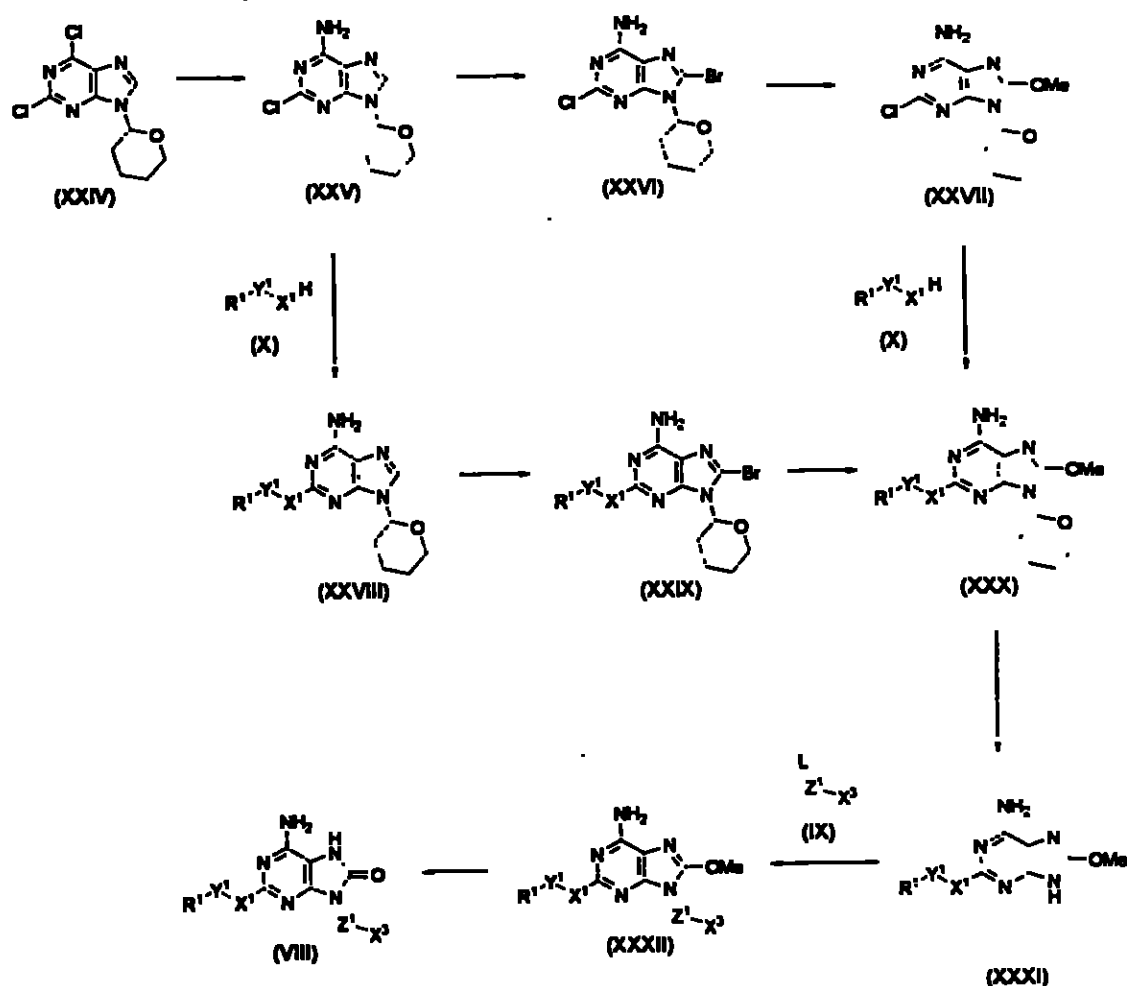
, wherein ring A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 and Z^1 have the same meanings as above, and X^7 is $CONR^5$ or SO_2NR^5 .

The compound (XX) can be obtained by converting the compound (V) wherein X^3 is carboxy group or sulfonic acid group to an acid halide compound and then reacting it with the compound (XXII) in the presence or absence of a base. As the halogenating agent, use can be made of thionyl chloride, phosphoryl chloride, phosphorus pentachloride and phosphorus trichloride. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and an aprotic solvent such as toluene and xylene. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent. As the base, use can be made of an alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, an alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate and an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine and 4-dimethylaminopyridine. As the solvent, use can be made of a halogenated hydrocarbon such as carbon tetrachloride, chloroform and methylene chloride, an ether such as

diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane and an aprotic solvent such as toluene and xylene. The reaction temperature is selected from a range of about 0°C to around the boiling point of the solvent.

Each step described in the preparation method 3 can be conducted with the use of any of the compounds in the preparation method 1 or 2 as a starting material, so far as it does not hinder the preparation steps after the present preparation step, and can be conducted by any of the reaction scheme described in the preparation method 1 or 2. Further, in the preparation method 3, the compound of the formula (XX) can be converted to the compound of the formula (XIX) by the method described in the preparation method 1.

Preparation Method 4



, wherein L is a leaving group, and R^1 , Y^1 , X^1 , Z^1 and X^3 have the same meanings as above.

The compound (XXV) can be obtained by reacting the compound

(XXIV) with ammonia in an aqueous solution, an organic solvent or a mixture of water and an organic solvent.

The organic solvent includes an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, and butanol, an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and diglyme, an aprotic solvent such as acetonitrile. The reaction temperature is selected from, for instance, around room temperature to 200°C. A reaction vessel such as an autoclave may optionally be used in the reaction.

The compound (XXVI) can be obtained in the same manner as the synthesis of the compound (III) using the compound (XXV).

The compound (XXVII) can be obtained by reacting the compound (XXVI) with sodium methoxide.

As the organic solvent, use is made of an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, an aprotic solvent such as dimethylformamide and an alcohol such as methanol.

The reaction temperature is selected from, for instance, a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

Further, the compound (XXVII) can be obtained by treating the compound (XXVI) with an aqueous alkaline solution containing methanol.

As the aqueous alkaline solution, use is made of an aqueous solution of an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide solution. The reaction temperature is selected from, for instance, a range of room temperature to around the boiling point of the solvent.

The compound (XXX) can be obtained in the same manner as the synthesis of the compound (VIII) using the compound (XXVII) in the preparation method 1.

Additionally, in the step from the compound (XXV) to the compound (XXX), the compound (XXVIII) is prepared by the same method as above, and it is converted into the compound (XXIX). The compound (XXX) can also be obtained from the compound (XXIX).

The compound (XXXI) can be obtained by treating the compound (XXX) with trifluoroacetic acid in the solvent such as methanol.

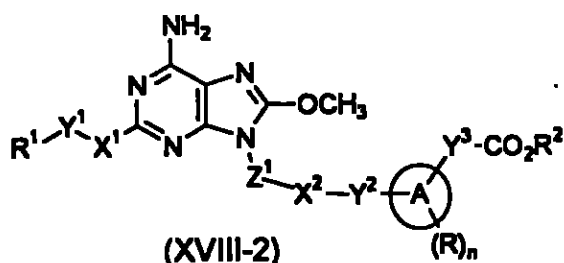
The compound (XXXII) can be prepared using the compound (XXXI) in the same manner as the synthesis of the compound (II) from the compound (I), or the synthesis of the compound (V) from the compound (IV) in the preparation method 1.

The compound (VIII) can be obtained by acid treatment of the compound (XXXII).

As the acid, use can be made of, for instance, an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid and sulfuric acid, and an organic acid such as trifluoroacetic acid.

As the solvent, use can be made of, for instance, water, and a mixture of water and an organic solvent. The organic solvent is exemplified by an ether such as diethyl ether and tetrahydrofuran, an aprotic solvent such as dimethylformamide and acetonitrile and an alcohol such as methanol and ethanol. The reaction temperature is selected from, for instance, a range from room temperature to around the boiling point of the solvent.

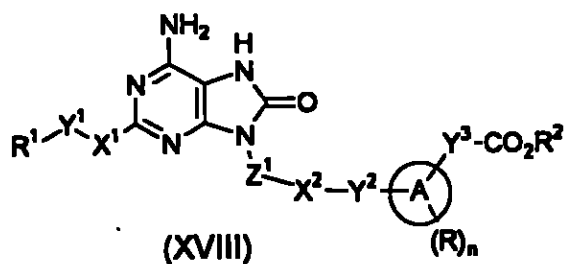
The compound (XXXII) wherein X^3 represents a leaving group, amino group, hydroxy group, mercapto group, carboxy group or sulfonic acid group can be converted into the compound (XVIII-2):



, wherein ring A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 and Z^1 have the same meanings as above,

by using a method described in the above mentioned preparation method 3.

And then, the compound (XVIII-2) is subjected to deprotection of the methoxy group by the acid treatment mentioned above to prepare the compound (XVIII):



, wherein ring A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 and Z^1 have the same meanings as above.

The compound (XXXII) can also be subjected to deprotection of the

methoxy group by the above mentioned acid treatment to give the 8-oxo-compound (VIII), and then the compound (VIII) is converted into the compound (XVIII) by using the preparation method 3.

5 In a case where the adenine compound of the present invention, its intermediate or the starting compound contains a functional group, a reaction for increasing a carbon atom, a reaction for introducing a substituent or a reaction for conversion of the functional group can be conducted optionally according to a manner conventional to the skilled
10 artisan in an appropriate step, namely in an intermittent step in each of the preparation methods described in the preparation method 1 or 2. For this purpose, the methods described in "JIKKEN KAGAKU-KOZA (edited by NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN)", or "Comprehensive Organic Transformation, R. C. Lalock (VCH Publishers, Inc. 1989)" can be used. The reaction for increasing a carbon atom includes a method comprising
15 converting an ester group to hydroxymethyl group using a reducing agent such as aluminum lithium hydride, introducing a leaving group and then introducing a cyano group. The reacting for conversion of a functional group includes a reaction for conducting acylation or sulfonylation using an acid halide, a sulfonyl halide, etc., a reaction for reacting an alkylation agent such as a halogenated alkyl, a hydrolysis reaction, a reaction for C-C
20 bond formation such as Friedel-Crafts reaction and Wittig reaction, and oxidation reaction, a reducing reaction, etc.

In a case where the compound of the present invention or its intermediate contains a functional group such as amino group, carboxy
25 group, hydroxy group and oxo group, a technology of protection and de-protection can optionally be used. A preferable protecting group, a protection method and a deprotection method are described in details in "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

30 The compound (1) of the present invention and the intermediate compound for production thereof can be purified by a method known to the skilled artisan. For instance, purification can be conducted by column chromatography (e.g. silica gel column chromatography or ion exchange chromatography) or recrystallization. As the recrystallization solvent, for
35 instance, use can be made of an alcohol such as methanol, ethanol and 2-propanol, an ether such as diethyl ether, an ester such as ethyl acetate, an

aromatic hydrocarbon such as benzene and toluene, a ketone such as acetone, a hydrocarbon such as hexane, an aprotic solvent such as dimethylformamide and acetonitrile, water and a mixture of two or more thereof. As other purification method, use can be made of those described in "JIKKEN KAGAKU-KOZA (edited by NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN) Vol. 1", etc.

In a case where the compound of the formula (1) of the present invention contains one or more asymmetric carbons, its production can be conducted by using the starting material containing those asymmetric carbons or by introducing the asymmetric carbons during the production steps. For instance, in a case of an optical isomer, it can be obtained by using an optically active starting material or by conducting an optical resolution at a suitable stage of the production steps. The optical resolution method can be conducted by a diastereomer method comprising allowing the compound of the formula (1) or its intermediate to form a salt with an optically active acid (e.g. a monocarboxylic acid such as mandelic acid, N-benzyloxy alanine and lactic acid, a dicarboxylic acid such as tartaric acid, o-diisopropylidene tartrate and malic acid, a sulfonic acid such as camphor sulfonic acid and bromocamphor sulfonic acid) in an inert solvent (e.g. an alcohol such as methanol, ethanol, and 2-propanol, an ether such as diethyl ether, an ester such as ethyl acetate, a hydrocarbon such as toluene, an aprotic solvent such as acetonitrile and a mixture of two or more thereof).

In a case where the compound of the formula (1) or its intermediate contains a functional group such as carboxylic group, the object can be attained also by forming a salt with an optically active amine (e.g. an organic amine such as α -phenethylamine, quinine, quinidine, cinchonidine, cinchonine and strychnine).

The temperature for formation of the salt is selected from room temperature to the boiling point of the solvent. In order to increase optical purity, the temperature is preferably once increased up to the boiling point of the solvent. Upon recovering the salt formed by filtration, the yield can be increased optionally by cooling. An amount of the optical active acid or amine is about 0.5 to about 2.0 equivalent, preferably around 1 equivalent, relative to the substrate. An optically active salt with highly optical purity can be obtained optionally by recrystallization from an inert solvent (e.g. an

alcohol such as methanol, ethanol and 2-propanol, an ether such as diethyl ether, an ester such as ethyl acetate, a hydrocarbon such as toluene, an aprotic solvent such as acetonitrile and a mixture of two or more thereof). If necessary, the optically resolved salt can be converted into a free form by treating with an acid or a base by the conventional method.

The 8-oxoadenine compound and its pharmaceutically acceptable salt of the present invention is useful as an immuno-modulator and thus useful as a therapeutic and prophylactic agent for diseases associated with an abnormal immune response (e.g. autoimmune diseases and allergic diseases) and various infections and cancers which are required for activation of an immune response. For instance, the 8-oxoadenine compound and its pharmaceutically acceptable salt is useful as a therapeutic and prophylactic agent for the diseases mentioned in the following (1)-(8).

(1) Respiratory diseases: asthma, including bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic, exercise-induced, drug-induced (including NSAID such as aspirin and indomethacin) and dust-induced asthma; intermittent and persistent and of all severities, and other causes of airway hyper-responsiveness; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bronchitis including infectious and eosinophilic bronchitis; emphysema; bronchiectasis; cystic fibrosis; sarcoidosis; farmer's lung and related diseases; hypersensitivity pneumonitis; lung fibrosis including cryptogenic fibrosing alveolitis, idiopathic interstitial pneumonias, fibrosis complicating anti-neoplastic therapy and chronic infection, including tuberculosis and aspergillosis and other fungal infections; complications of lung transplantation; vasculitic and thrombotic disorders of the lung vasculature, and pulmonary hypertension; antitussive activity including treatment of chronic cough associated with inflammatory and secretory conditions of the airways, and iatrogenic cough; acute and chronic rhinitis including rhinitis medicamentosa, and vasomotor rhinitis; perennial and seasonal allergic rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever); nasal polyposis; acute viral infection including the common cold, and infection due to respiratory syncytial virus, influenza, coronavirus (including SARS) and adenovirus.

(2) (Skin) psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis or other

common warts, plantar warts, hepatitis B, hepatitis C, herpes simplex virus, molluscum contagiosum, variola, HIV, CMV, VZV, rhinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, para-influenza; bacterial diseases such as tuberculosis and mycobacterium avium, leprosy; other infectious diseases, such as fungal diseases, chlamydia, candida, aspergillus, cryptococcal meningitis, pneumocystis carinii, cryptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, trypanosome infection, leishmaniasis.

The 8-oxoadenine compounds or pharmaceutically acceptable salt thereof can also be used as vaccine adjuvant.

The 8-oxoadenine compound of the present invention, or its pharmaceutically acceptable salt shows an interferon inducing activity and/or a suppressing activity of the production of IL-4 and IL-5, and thus shows an effect as a medicament having an immunomodulating activity specific against type 1 helper T-cell (Th1 cell)/type 2 helper T-cell (Th2 cell), namely, preferably useful as a prophylactic or therapeutic agent for asthma caused by Th2 cell, and allergic diseases such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and atopic dermatosis. Additionally, due to its an immuno activating activity such as interferon α and interferon γ inducing activity, it is useful as a prophylactic or therapeutic agent for cancer, a viral disease caused by infection with virus such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV and human papilloma virus (HPV), infections by bacteria and dermatosis such as psoriasis.

The compound of the present invention has no limitation as to its administration formulation and is administered orally or parenterally.

The preparation for oral administration can be exemplified by capsules, powders, tablets, granules, fine-grain, syrups, solutions, suspensions, etc., and the preparation for parenteral administration can be exemplified by injections, drips, eye-drops, intrarectal preparations, inhalations, sprays (e.g. sprays, aerosols, liquids/suspensions for cartridge spray for inhalators or insufflators), lotions, gels, ointments, creams, transdermal preparations, transmucosa preparations, collunariums, ear drops, tapes, transdermal patches, cataplasms, powders for external application, and the like. Those preparations can be prepared by so-far known manners, and acceptable conventional carriers, fillers, binders, lubricants, stabilizers, disintegrants, buffering agents, solubilizing agents, isotonic agents, surfactants, antiseptics, perfumes, and so on can be used. Two or more

pharmaceutical carriers can be appropriately used.

A liquid preparation such as emulsions and syrups, among the preparations for oral administration, can be prepared by using additives including water; a sugar such as sucrose, sorbitol and fructose; a glycol such as polyethylene glycol and propylene glycol; an oil such as sesame oil, olive oil and soybean oil; an antiseptic such as p-hydroxybenzoic acid ester; a flavor such as strawberry flavor and peppermint flavor. The solid preparation such as capsules, tablets, powders and granules can be prepared by using a filler such as lactose, glucose, sucrose and mannitol; a disintegrant such as starch and sodium alginate; a lubricant such as magnesium stearate and talc; a binder such as polyvinyl alcohol, hydroxypropyl cellulose and gelatin; a surfactant such as a fatty acid ester; a plasticizer such as glycerin.

The liquid preparation such as injections, drips, eye-drops and ear drops, among the preparations for parenteral administration, can be prepared preferably as a sterilized isotonic liquid preparation. For instance, injections can be prepared by using an aqueous medium such as a salt solution, a glucose solution or a mixture of a salt solution and a glucose solution. The preparation for intrarectal administration can be prepared by using a carrier such as cacao butter usually in the form of suppository.

The ointments, creams and gels contain the compound of the present invention usually in an amount of 0.01-10 w/w%, and there may be incorporated a thickening agent suitable to an aqueous or oily base and/or a gelling agent and/or a solvent. The base is exemplified by water and/or oil such as liquid paraffin, a vegetable oil such as arachis oil and castor oil, a solvent such as polyethylene glycol, and so on. The thickening agent and gelling agent are exemplified by soft paraffin, aluminum stearate, cetostearic alcohol, polyethylene glycol, sheep fat, beeswax, carboxypolymethylene and cellulose derivatives and/or glyceryl monostearate and/or nonionic emulsifiers.

The lotions contain the compound of the present invention usually in an amount of 0.01-10 w/w%, and it may be prepared with the use of an aqueous or oily base, it may contain generally emulsifiers, stabilizers, dispersing agents, precipitation inhibitors and also thickening agents.

Powders for external use contain the compound of the present

invention usually an amount of 0.01-10w/w%, and it may be formulated using a suitable powdery base such as talc, lactose and starch.

The drips may be formulated by using an aqueous or non-aqueous base, and may contain dispersing agents, solubilizing agents, precipitation inhibitors or antiseptics.

The sprays may be formulated into an aqueous solution or suspension using a suitable liquid propellant, or into an aerosol distributed from a pressured package such as a metered-dose inhaler.

The aerosols suitable to inhalation may be a suspension or aqueous solution, and they contain generally the compound of the present invention and a suitable propellant such as fluorocarbon, hydrogen-containing chlorofluorocarbon and a mixture thereof, particularly hydrofluoroalkane, specifically 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. The aerosols may contain optionally additional excipients well known in the art such as a surfactant, (e.g., oleic acid or lecitin) and a co-solvent such as ethanol.

The gelatin capsules or cartridges used for inhalator or insufflator may be formulated by using a powdery mixture of the compounds used in the present invention and a powdery base such as lactose and starch.

They contain the compound of the present invention usually in an amount of 20µg-10mg. The compound of the present invention may be administered without using excipients such as lactose as an alternative method.

The 8-oxoadenine compound of the present invention is preferably parenterally administered as a preparation for topical administration. The suitable preparation is exemplified by ointments, lotions, creams, gels, tapes, transdermal patches, cataplasms, sprays, aerosols, aqueous solutions/suspensions for cartridge spray for inhalators or insufflators, eye-drops, ear drops, nasal drops, powders for external administrations and so on.

A ratio of the active compound of the present invention in the preparation for topical administration of the present invention is, though depending upon the formulation, generally 0.001-10 wt%, preferably 0.005-1%. The ratio used in powders for inhalation or insufflation is 0.1-5%.

In a case of aerosols, the compound of the present invention is

preferably contained in an amount of 20-2000 μ g, more preferably about 20 μ g-500 μ g per each a measured amount or one sprayed amount. The dosage is once or several times per day, for instance, 2, 3, 4 or 8 times, and one to three units are administered per each time.

5 The 8-oxoadenine compound of the present invention, preferably the compound (1) wherein R² is except hydrogen atom, its tautomer or its pharmaceutically acceptable salt can show the pharmaceutical activity at the site administered in a case of topical administration, and further they are useful as a pharmaceutical preparation for topical administration
10 characterized by showing no systemic pharmacological activity because the compounds are converted by an enzyme in vivo into different compounds (degraded compounds) having only a substantially reduced medical effect. The medical effect used here means a pharmacological activity of the compound, including specifically an interferon inducing activity, and a suppressing activity of the production IL-4 and/or IL-5.

15 The medical effect of the degraded compound is preferably 10 times, more preferably 100 times, still more preferably 1000 times reduced comparing with that of the parent compound.

20 The pharmacological activity can be measured by any of conventional evaluation methods, preferably by an in vitro evaluation method. Specific examples of the methods are one described in Method in ENZYMOLOGY (Academic Press), a method using commercially available ELISA kits (e.g. ANALYSA (immunoassay System)) and a method described in examples of the present specification.

25 For instance, by measuring interferon inducing activity with bioassay using cells of mouse spleen, the amount of each interferon induction (IU/ml at the same concentration of the parent compound (the compound of the present invention) and the degraded compound can be compared.

30 As the pharmacological activity, the activity in vivo caused by interferon inducing activity, etc. is illustrated. Said activity in vivo includes immune activating activity, influenza-like symptom, etc. The immune activating activity includes induction of cytotoxic activity such as natural killer (NK) cells, etc. The influenza-like symptom includes fever, etc. The fever means elevation in body temperature of a mammalian, for
35 example, in a case of human, the fever means that the body temperature

increases more than normal temperature.

The topical administration is not limited as to the administration method, and the administration is conducted in a case of administration via nasal cavity, alveolus or air way, by aeration or inhalation, in a case of administration to skin, by spreading on the skins, and in a case of administration to eye, by eye dropping, etc. Preferable administration is aeration and inhalation.

It can be confirmed that when the pharmaceutical composition for topical administration of the present invention is administered topically, the compound of the present invention therein is converted to a degraded compound in the blood, etc. in human or animal for example, by its half life in the serum or in liver S9 in vitro. The test method to determine the half life of the compound of the present invention in vitro is known.

In the vitro measuring test, the compound of the present invention is metabolized in liver S9 and its half life is preferably not longer than 60 minutes, more preferably not longer than 30 minutes, and still more preferably not longer than 10 minutes.

Further, the compound of the present invention is metabolized in serum, and its half life is preferably not longer than 60 minutes, more preferably not longer than 30 minutes, and still more preferably not longer than 10 minutes.

As the degraded compound, the compound of the formula (1) wherein R^2 is a hydrogen atom is exemplified, when the parent compound is the compound of the formula (1) wherein R^2 is a group except hydrogen atom.

The method for measuring the half life in liver S9 is as follows. Namely, the compound of the present invention is added to a liver S9 solution and incubated at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ for 5 minutes to 2 hours. By quantitative analyzing at the definite interval the amount of the compound of the present invention remaining in the liver S9 solution with HPLC (high performance liquid chromatography), etc., the constant of quenching velocity calculated and the half life is calculated. The specific method is described in the Example.

The liver S9 solution used here means product obtained by homogenizing a liver of a mammal in an aqueous solution such as a physiological saline solution, a sucrose solution and a KCl solution and

then by recovering the supernatant upon centrifugation at 9000 xg. The aqueous solution is used usually in an amount of 2 to 4 times as much as the liver. The mammal includes human, dog, rabbit, guinea pig, mouse and rat. The liver S9 can be used optionally after dilution with a buffering solution.

The measuring method for the half life in serum of the present invention is as follows. Namely, the compound of the present invention is a serum solution and incubated at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ for 5 minutes to 2 hours. By quantitative analyzing at the definite interval the amount of the compound of the present invention remaining in the serum solution with HPLC (high performance liquid chromatograph), etc., the constant of quenching velocity calculated and the half life is calculated.

The serum used here means a supernatant fraction obtained by leaving hemocytes and blood coagulation factor from blood by centrifugation, etc. and it may be used after dilution with a buffering solution.

The invention further relates to combination therapies wherein a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (1) is administered concurrently or sequentially or as a combined preparation with another therapeutic agent or agents, for the treatment of one or more of the conditions listed.

In particular, for the treatment of the inflammatory diseases, COPD, asthma and allergic rhinitis, the compounds of the invention may be combined with agents such as tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors such as anti-TNF monoclonal antibodies (for example Remicade, CDP-870 and adalimumab) and TNF receptor immunoglobulin molecules (such as Enbrel); non-selective cyclo-oxygenase (COX)-1/COX-2 inhibitors whether applied topically or systemically (such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, azapropazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin), COX-2 inhibitors (such as meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib and etoricoxib); glucocorticosteroids (whether administered by topical, oral, intramuscular, intravenous, or intra-articular routes); methotrexate, lefunomide; hydroxychloroquine, d-

penicillamine, auranofin or other parenteral or oral gold preparations.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a leukotriene biosynthesis inhibitor, 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonist such as; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; 5 Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituted)-thiophene-2-alkylsulfonamides; 2,6-di-tert-butylphenol hydrazones; methoxytetrahydropyrans such as Zeneca ZD-2138; the compound SB-210661; pyridinyl-substituted 2-cyanonaphthalene compounds such as L-10 739,010; 2-cyanoquinoline compounds such as L-746,530; indole and quinoline compounds such as MK-591, MK-886, and BAY x 1005.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a receptor antagonist for leukotrienes (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄ selected from the group 15 consisting of phenothiazin compound such as L-651,392; amidino compounds such as CGS-25019; benzoxalamines such as ontazolast; benzenecarboximidamides such as BIII 284/260; and compounds such as zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), and BAY x 7195.

20 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a phosphodiesterase (PDE) inhibitor such as the methylxanthanines including theophylline and aminophylline; and selective PDE isoenzyme inhibitors including PDE4 inhibitors and inhibitors of isoform PDE4D, and inhibitors of PDE5.

25 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with histamine type 1 receptor antagonists such as cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastine, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine, and mizolastine, which is 30 applied orally, topically or parenterally.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a gastroprotective histamine type 2 receptor antagonist.

35 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention with antagonists of the histamine type 4 receptor.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an alpha-1/alpha-2 adrenoceptor agonist, vasoconstrictor sympathomimetic agent, such as propylhexedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, naphazoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, xylometazoline hydrochloride, tramazoline hydrochloride, and ethylnorepinephrine hydrochloride.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with anticholinergic agents including muscarinic receptor (M1, M2 and M3) antagonists such as atropine, hyoscine, glycopyrrolate, ipratropium bromide; tiotropium bromide; oxitropium bromide; pirenzepine; and telenzepine.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a beta-adrenoceptor agonist (including beta receptor subtypes 1-4) such as isoprenaline, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate, and pirbuterol.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a chromone, including sodium cromoglycate and nedocromil sodium.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an insulin-like growth factor type I (IGF-1) mimetic.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an inhaled glucocorticoid, such as flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an inhibitor of matrix metalloproteases (MMPs), i.e., stromelysin, collagenase, gelatinase, aggrecanase; especially collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), stromelysin-1 (MMP-3), stromelysin-2 (MMP-10), stromelysin-3 (MMP-11), MMP-9 and MMP-12.

The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with modulators of chemokine receptor function such as antagonists of CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B,

CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 and CCR11 (for the C-C family); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 and CXCR5 (for the C-X-C family) and CX3CR1 (for the C-X3-C family).

5 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with a cytokine or a modulator of cytokine function including agents which act on cytokine signalling pathways, such as alpha-, beta-, and gamma-interferon; interleukins (IL) including IL1 to 15, and interleukin antagonists or inhibitors.

10 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an immunoglobulin (Ig), an Ig preparation, or an antagonist or antibody modulating Ig function such as anti-IgE (omalizumab).

15 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with thalidomide and derivatives, or systemic or topically-applied anti-inflammatory agents such as retinoids, dithranol, and calcipotriol.

20 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with an antibacterial agent including penicillin derivatives, tetracyclines, macrolides, beta-lactams, flouroquinolones, and inhaled aminoglycosides; and antiviral agents including acyclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadine, rimantadine, ribavirin; zanamavir and oseltamavir; protease inhibitors such as indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir; nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine and zidovudine; non-nucleoside reverse
25 transcriptase inhibitors such as nevirapine and efavirenz.

30 The present invention still further relates to combination therapies of a compound of the invention together with agents used for treatment of cancer. Suitable agents to be used in the combination therapies include: (i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, which are used as an anticancer agent, such as alkylating agents (for example cis platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, antifolates such as
35 raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine and paclitaxel; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like

adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecins);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;

(iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti erbb2 antibody trastuzumab and the anti erbb1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI 774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab, compounds disclosed in WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as combretastatin A4 and compounds

disclosed in WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

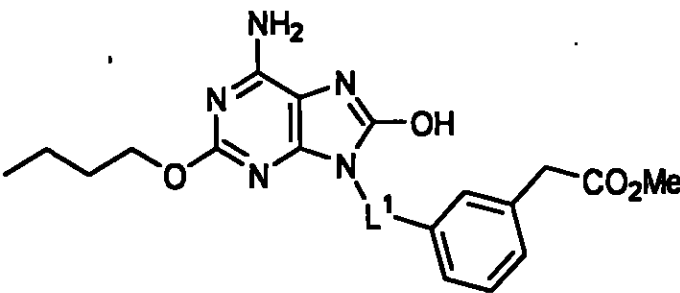
(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

5 (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene directed enzyme pro drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or
10 radiotherapy such as multi drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex vivo and in vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or
15 granulocyte macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine transfected dendritic cells, approaches using cytokine transfected tumour cell lines and approaches using anti idiotypic antibodies.

20 The compounds of the present invention are illustrated in the following Tables 1 to 29, but should not be limited to these compounds. In these Tables, the compounds of the present invention are shown in a form of 8-hydroxy type for convenience and it is not different from 8-oxo type.

Table 1

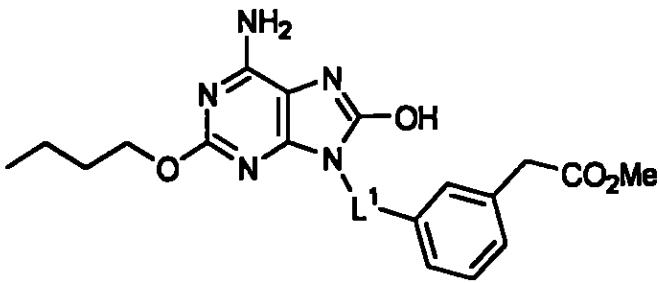


-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ O-
-(CH ₂) ₄ O-
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ S-
-(CH ₂) ₃ S-
-(CH ₂) ₄ S-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -

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

-L ¹ -
-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NCH ₃ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₄ CO-
-CH ₂ COCH ₂ -

Table 2

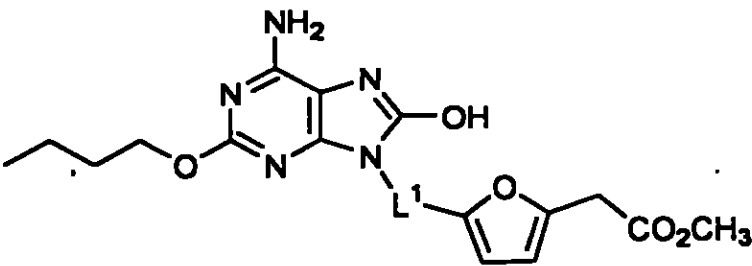


-L¹-
-(CH₂)₄SO₂-
-(CH₂)₂SO₂CH₂-
-(CH₂)₂SO₂(CH₂)₂-
-(CH₂)₃SO₂CH₂-
-(CH₂)₂SO₂NH-
-(CH₂)₃SO₂NH-
-(CH₂)₄SO₂NH-
-(CH₂)₂SO₂NHCH₂-
-(CH₂)₂SO₂NH(CH₂)₂-
-(CH₂)₃SO₂NHCH₂-
-(CH₂)₂SO₂N(CH₃)-
-(CH₂)₃SO₂N(CH₃)-
-(CH₂)₂SO₂N(CH₃)CH₂-
-(CH₂)₃SO₂N(CH₃)CH₂-

-L¹-
-(CH₂)₄NHCO-
-(CH₂)₂NHCOCH₂-
-(CH₂)₃NHCOCH₂-
-(CH₂)₂N(CH₃)CO-
-(CH₂)₃N(CH₃)CO-
-(CH₂)₄N(CH₃)CO-
-(CH₂)₃N(CH₃)COCH₂-
-(CH₂)₂NHCO₂CH₂-
-(CH₂)₂NHSO₂-
-(CH₂)₃NHSO₂-
-(CH₂)₂N(CH₃)SO₂-
-(CH₂)₃N(CH₃)SO₂-
-(CH₂)₄N(CH₃)SO₂-
-(CH₂)₂NHSO₂CH₂-

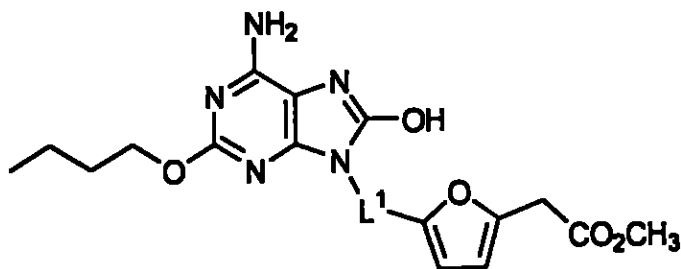
-L¹-
-CH₂CO(CH₂)₂-
-(CH₂)₂COCH₂-
-(CH₂)₂CO(CH₂)₂-
-CH₂CONH-
-(CH₂)₂CONH-
-(CH₂)₃CONH-
-CH₂CONHCH₂-
-(CH₂)₂CONHCH₂-
-CH₂CON(CH₃)-
-(CH₂)₂CON(CH₃)-
-(CH₂)₃CON(CH₃)-
-CH₂CON(CH₃)CH₂-
-CH₂CON(CH₃)(CH₂)₂-
-(CH₂)₂CON(CH₃)CH₂-

Table 3



-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) ₂ 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 -

Table 4

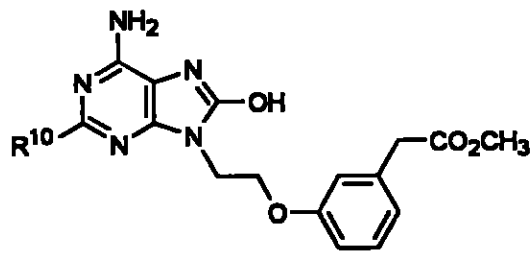


$-L^1-$
$-(CH_2)_3SO_2-$
$-(CH_2)_4SO_2-$
$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)-$
$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)CH_2-$

$-L^1-$
$-(CH_2)_4NHCO-$
$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$
$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_4NHSO_2-$
$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$

$-L^1-$
$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-CH_2CONH-$
$-(CH_2)_2CONH-$
$-(CH_2)_3CONH-$
$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-CH_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$

Table 5

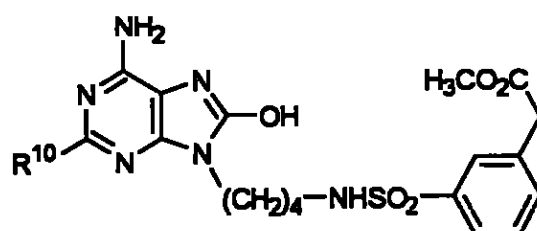


-R ¹⁰
-O(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₄ CH ₃
-O(CH ₂) ₇ OH
-O(CH ₂) ₃ OH
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃

-R ¹⁰
-S(CH ₂) ₂ CH ₃
-S(CH ₂) ₃ CH ₃
-S(CH ₂) ₂ OH
-S(CH ₂) ₃ OH
-S(CH ₂) ₄ OH
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃
-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
-S(CH ₂) ₃ OCH ₃
-(CH ₂) ₃ CH ₃
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃

-R ¹⁰
-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃

Table 6

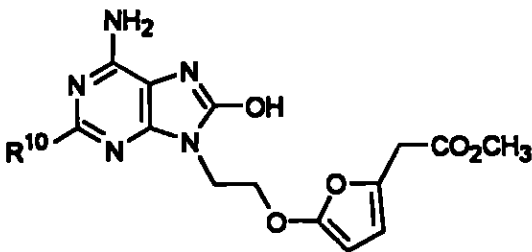


$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$
$-O(CH_2)_7OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$

$-R^{10}$
$-S(CH_2)_2CH_3$
$-S(CH_2)_3CH_3$
$-S(CH_2)_7OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OCH_3$
$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-S(CH_2)_3OCH_3$
$-(CH_2)_3CH_3$
$-(CH_2)_7CO_2CH_3$

$-R^{10}$
$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-NH(CH_2)_7OCH_3$
$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_7CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$

Table 7

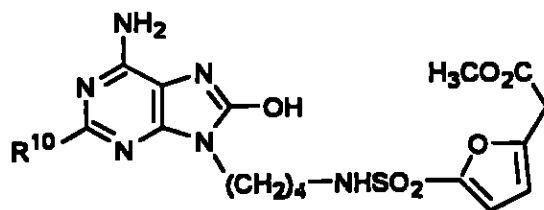


-R ¹⁰
-O(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ CH ₃
-O(CH ₂) ₂ OH
-O(CH ₂) ₃ OH
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃
-O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ OCH ₃
-O(CH ₂) ₃ CF ₃

-R ¹⁰
-S(CH ₂) ₂ CH ₃
-S(CH ₂) ₃ CH ₃
-S(CH ₂) ₂ OH
-S(CH ₂) ₃ OH
-S(CH ₂) ₄ OH
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃
-S(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
-S(CH ₂) ₃ OCH ₃
-(CH ₂) ₃ CH ₃
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃

-R ¹⁰
-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃
-NH(CH ₂) ₃ OCH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃
-NCH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₃

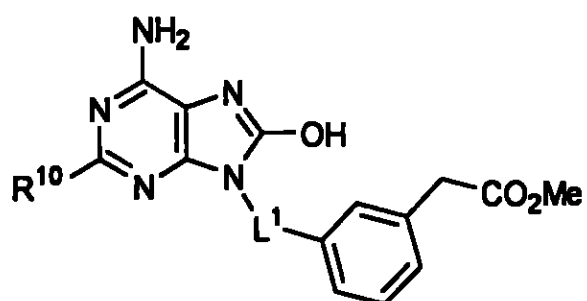
Table 8



$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$

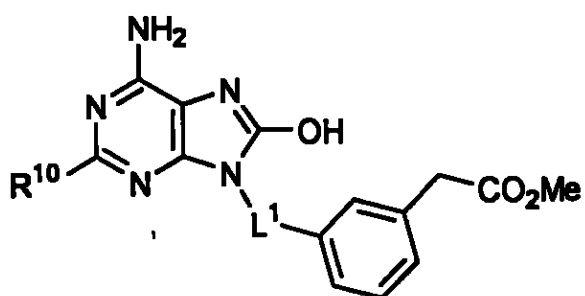
$-R^{10}$
$-S(CH_2)_2CH_3$
$-S(CH_2)_3CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OCH_3$
$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$
$-S(CH_2)_3OCH_3$
$-(CH_2)_3CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$

$-R^{10}$
$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$

Table 9

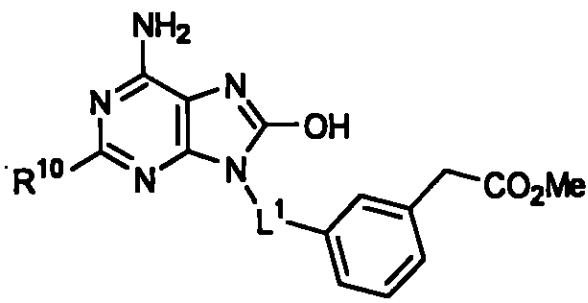
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$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

Table 10



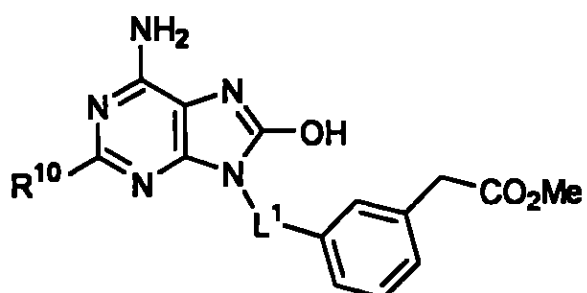
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$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

Table 11



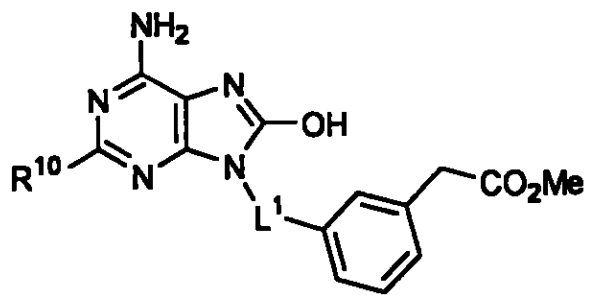
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$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

Table 12



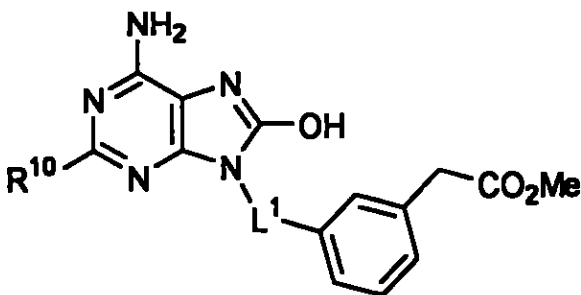
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$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

Table 13



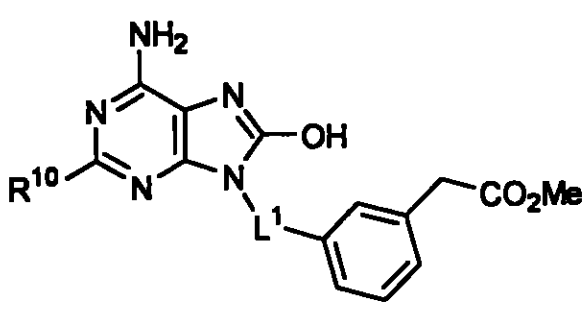
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Table 14



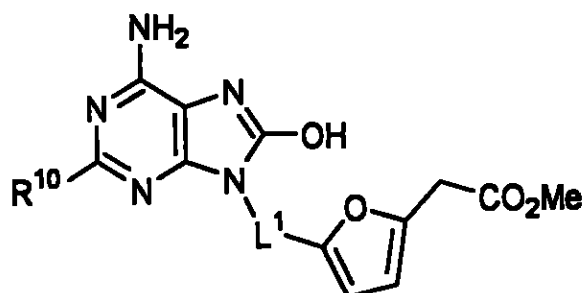
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

Table 15



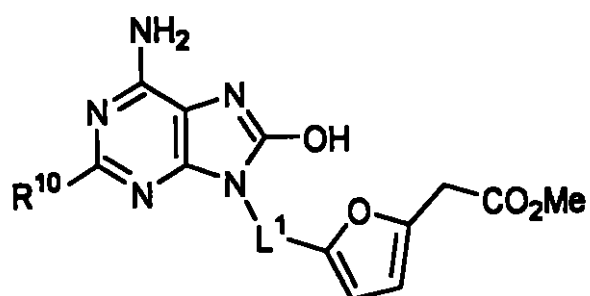
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$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

Table 16



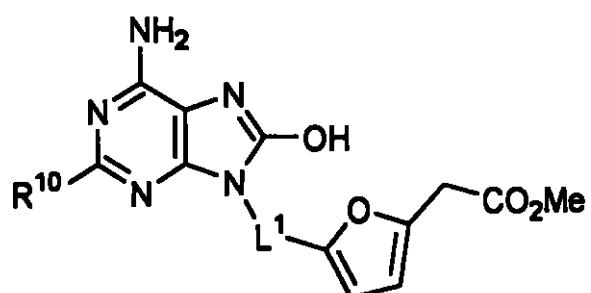
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$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

Table 17



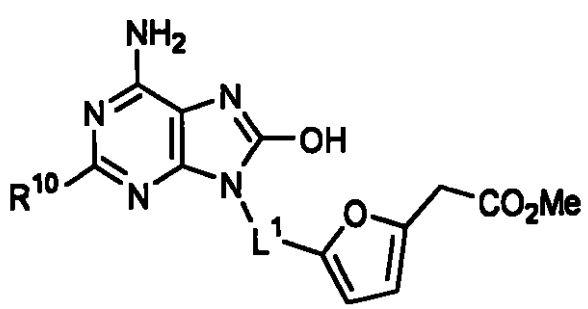
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$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

Table 18



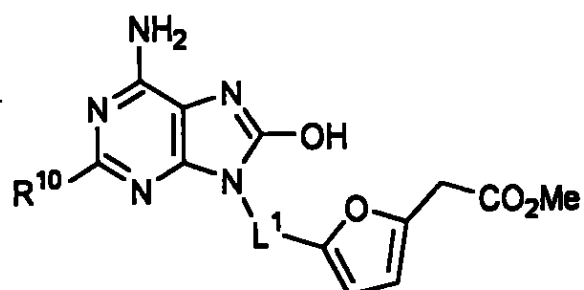
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$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

Table 19



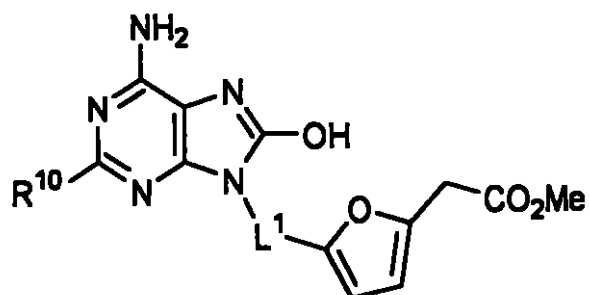
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$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

Table 20



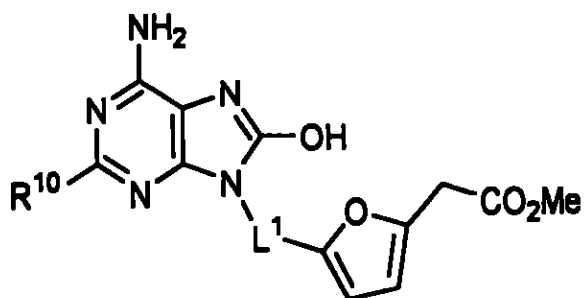
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Table 21



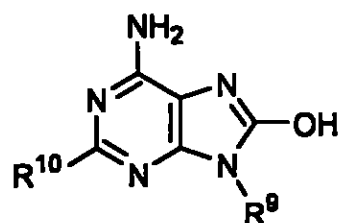
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

Table 22



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

Table 23



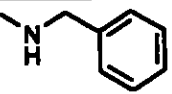
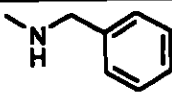
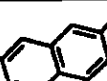
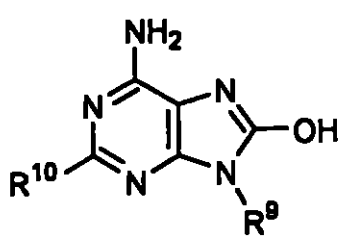
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH$ -  - CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH$ -  - H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

Table 24



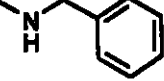
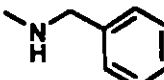
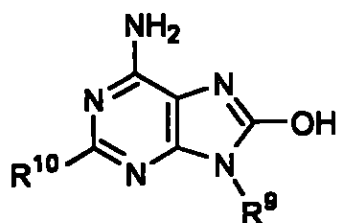
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3O$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4O$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2S$ -  - CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3S$ -  - H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

Table 25



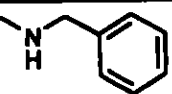
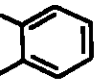
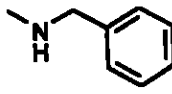
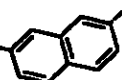
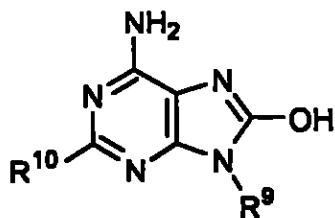
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SON(CH_3)-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$  CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NH-$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NH-$  H_3CO_2C-
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3NHCH_2-$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$  $CH_2CO_2CH_3$

Table 26



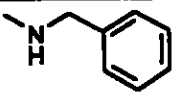
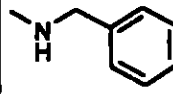
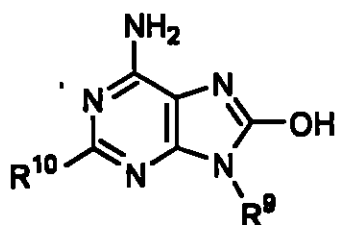
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)-$  $-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$  $-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHCO-$  $-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$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

Table 27



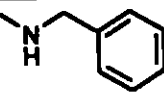
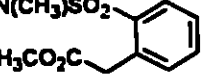
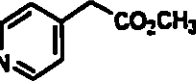
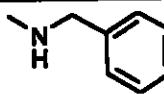
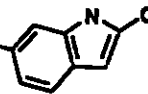
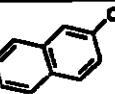
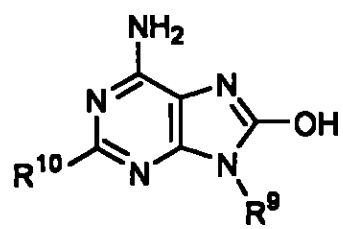
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOO$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2$ 
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$

Table 28



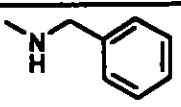
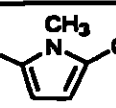
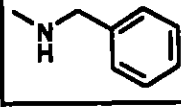
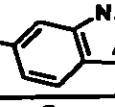
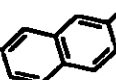
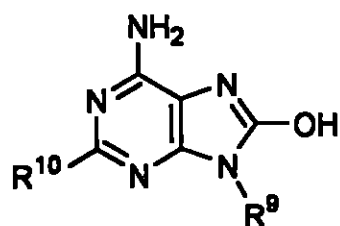
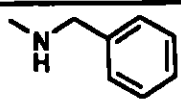
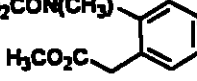
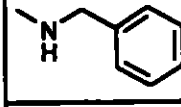
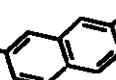
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$  $-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$  $-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CO-$  $-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CO-$  $-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$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

Table 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
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3CONH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  $CH_2CO_2CH_3$

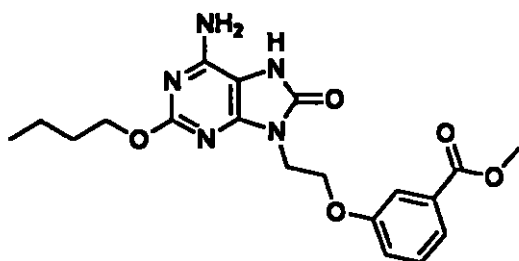
In the following, the present invention is further explained in details referring to Examples, Comparison Examples and Reference Examples, but the present invention is not limited thereto. In the following examples, chemical structures are for convenience shown in a form of 8-hydroxy type and it is not differentiated from 8-oxo type.

When otherwise stated, the organic solvent was dried over magnesium sulfate.

RPHPLC means preparative reverse phase HPLC using Waters Symmetry C8, Xterra or Gemini columns and using, as a mobile phase, acetonitrile and either aqueous solution of ammonium acetate or ammonium trifluoroacetate. The column chromatography was conducted with the use of silica gel.

Example 1

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine



To 2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine (400mg, 1.04mmol) in chloroform (10mL) obtained in Reference Example 2 was added sodium acetate (283mg, 1.56mmol), and bromine (78μl, 1.56mmol) was dropped under ice-cooling thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. To the reaction mixture were added saturated sodium hydrogen carbonate (1ml) and saturated sodium thiosulfate (2ml) and stirred for 10 minutes. The reaction solution was diluted with water and extracted with chloroform (methanol 5%).

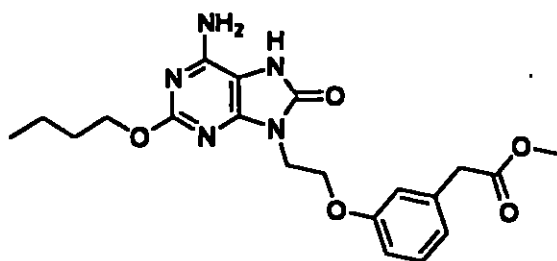
The organic layer was washed with water, saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to give a bromo compound. To the obtained bromo compound were added methanol (10ml) and 2.5N sodium hydroxide (16ml), and the mixture was stirred at 85°C for 1.5 hours. The reaction mixture was diluted with water and acidified with concentrated hydrochloric acid, and concentrated under

reduced pressure. To the residue was added water, and the precipitate was collected by filtration. Methanol (15ml) and concentrated sulfuric acid (300 μ l) were added thereto and the resultant was heated at 85°C for 2.5 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and diluted with water, and the resultant was neutralized with saturated sodium hydrogencarbonate. The precipitated solid was collected by filtration to give 215mg (0.54mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 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).

Example 2

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine

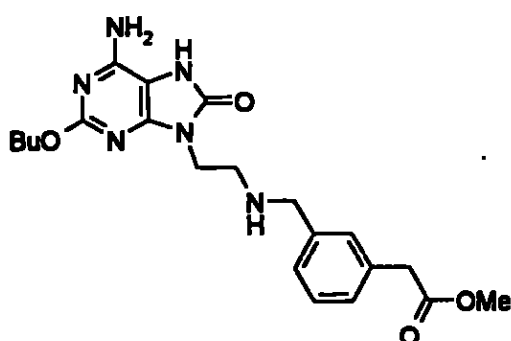


From 2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine 160mg (0.40mmol) obtained in Reference Example 3 by the same manner to Example 1, the titled compound was obtained as a white solid in an amount of 49mg (0.12 mmol). Yield: 29%.

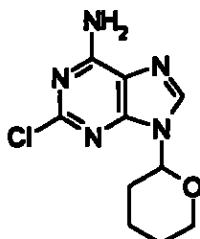
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (1H, s), 7.20 (1H, td, J = 1.5, 7.4 Hz), 6.84-6.81 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 1.39-1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 2-1

Methyl [3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]acetate



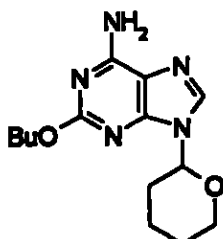
(i) 2-Chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine-6-amine



2,6-dichloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (55g) was dissolved in 7N ammonia-methanol solution, and heated in a sealed flask at 100°C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, followed by standing overnight and filtration to give the titled compound. Yield: 40g (80%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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-butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine-6-amine

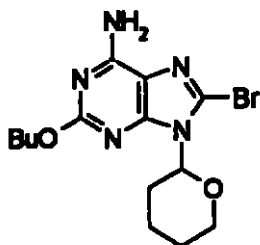


The compound (40g) obtained in the step (i) was dissolved in 19% sodium butoxide-butanol solution, and heated under reflux for 6 hours. The obtained suspension was cooled to room temperature, diluted with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with water, dried and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixed solvent of isohexane and diethyl ether to crystallize. The resulting crystals were collected by filtration to give the

titled compound. Yield: 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-butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine-6-amine



5

The compound obtained in the above step (ii) (30g) was dissolved in dichloromethane (200ml), and under stirring at room temperature, N-bromosuccinimide (27g) was slowly added, followed by stirring at room temperature overnight. A 20% aqueous sodium thiosulfate solution was added, and the separated aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the organic layer was washed with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution and saturated brine and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and saturated brine, and dried. The obtained solution was filtered through a silica gel and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixed solvent of isohexane and diethyl ether to crystallize, which was then collected by filtration to give 26 g of a product. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography (ethylacetate: isohexane) to give a product 2.5g. As the combined products, the titled compound was obtained totally 28.5g (75%) as a yellow solid. mp 148-150°C.

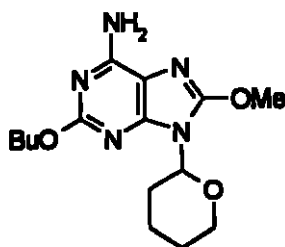
10

15

20

^1H NMR δ (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-Butoxy-8-methoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine-6-amine



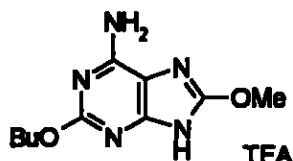
25

Under nitrogen atmosphere, to methanol (400ml) was added

sodium (3.7g). To the obtained solution was added the compound obtained in the step (iii) (28.5g) and the mixture was heated at 65°C for 9 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and water (500ml) was added thereto. The separated aqueous layer was extracted with ethyl acetate and washed with saturated brine, followed by concentration. The residue was crystallized from diethyl ether to give the titled compound. Yield: 14.2g (98%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

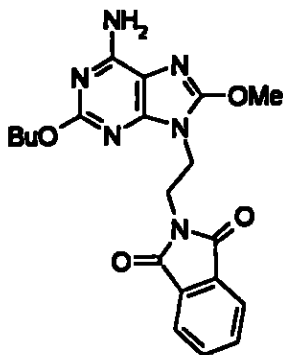
(v) 2-Butoxy-8-methoxy-9*H*-purin-6-amine trifluoroacetate



The compound (24g) obtained in the step (iv) was dissolved in methanol (300ml) and trifluoroacetic acid (30ml) was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours and concentrated under reduced pressure. A mixture of methanol and ethyl acetate was added thereto to precipitate the titled compound as a white solid. Yield: 21g (80%).

¹H NMR δ (CD₃OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

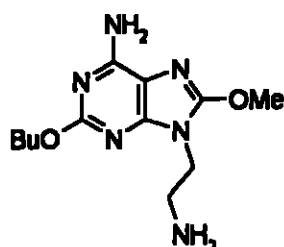
(vi) 2-[2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9*H*-purin-9-yl)ethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione



In dimethylformamide, a mixture of the compound obtained in the step (v) (3g) and potassium carbonate (3.54g) was stirred at 60°C for 1 hour. The resultant was cooled to room temperature, and 2-(2-bromoethyl)-1*H*-

isoindol-1,3(2*H*)-dione (2.60g) was added and stirred at room temperature overnight. Ethyl acetate and water were added thereto and the organic layer was separated, washed with saturated brine, dried and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (methanol: dichloromethane) to give the titled compound. Yield: 2.6g (74%); MS APCI+ve 412 (M+H).

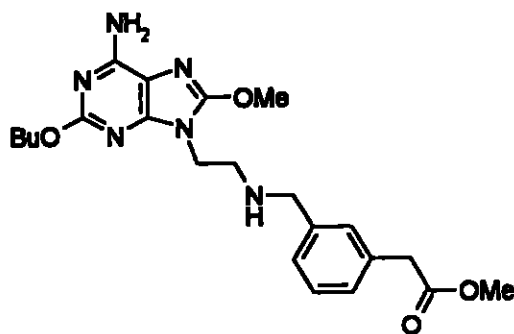
(vii) 9-(2-Aminoethyl)-butoxy-8-methoxy-9*H*-purin-6-amine



The compound obtained in the step (vi) (1g) was dissolved in ethanol (10ml), and hydrazine monohydrate (1 ml) was added thereto. The mixture was heated under reflux for 2 hours. The resultant was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in dichloromethane (10ml) and stirred for 1 hour. The suspension was filtered, washed with dichloromethane, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound. Yield: 700mg (99%); MS APCI+ve 282 (M+H).

¹H NMR δ (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) Methyl [3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9*H*-purin-9-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]acetate

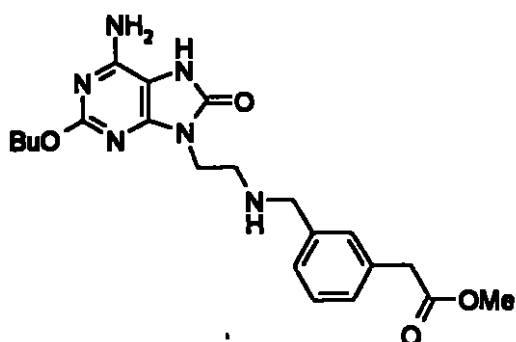


The compound obtained in the step (vii) (200mg) and methyl (3-formylphenyl)acetate (133mg) were dissolved in methanol (5ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Sodium

borohydride (32mg) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution were added dichloromethane (100ml) and water (100ml) and the organic layer was separated, washed with water and saturated brine and dried. To the

5 obtained solution was added polymer supported aldehyde resin (300mg) and the mixture was agitated at room temperature overnight. The resin was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound 200mg. The product was used in the next reaction without further purification. MS APCI+ve 444 (M+H).

10 (ix) Methyl [3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl]acetate



To the compound obtained in the step (viii) solution (200mg) in methanol (5ml) was added 4N hydrochloric acid-dioxane (1ml). The mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated under reduced pressure. To the residue were added water (3ml) and an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (3ml) and extracted with dichloromethane and ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (methanol: dichloromethane). Crystallization from dichloromethane/acetonitrile gave the titled compound as a white powder.

15 Yield: 50mg (15%); MS APCI+ve 429 (M+H).

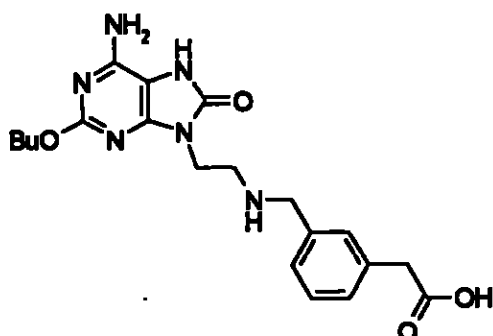
¹H NMR δ (DMSO d_6) 10.34 (1H, brs), 9.04 (2H, brs), 7.31-7.41 (4H, m), 4.21 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.05 (2H, brt), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.30 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.31-1.44 (2H, m), 0.91 (3H, t).

20

Example 2-2

[3-(((2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl]acetic acid

25

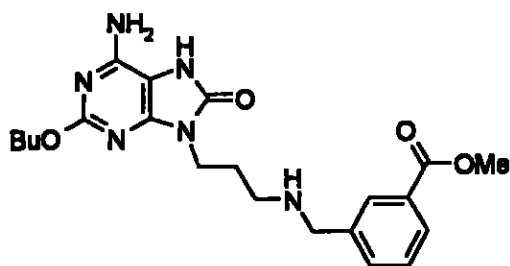


To the compound obtained in Example 1 solution (30mg) in methanol (1ml) was added 5N aqueous sodium hydroxide solution (1ml) and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours, followed by concentration under reduced pressure. Water was added thereto and the resultant was neutralized with acetic acid. The precipitated solid was collected by filtration to give the titled compound. Yield: 9mg (31%); MS APCI+ve 415 (M+H).

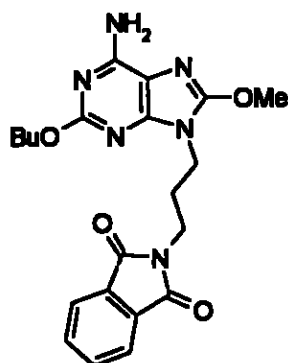
¹H NMR δ (DMSO d_6) 6.89-7.02 (4H, m), 6.69 (2H, brs), 4.12 (2H, t), 3.73 (2H, t, J), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, s), 2.79 (2H, t), 1.57-1.65 (2H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 0.91 (3H, t).

Example 2-3

Methyl 3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate



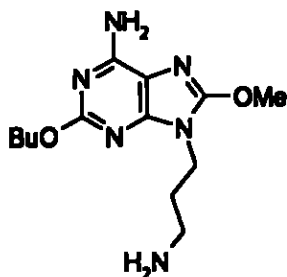
(i) 3-[2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dione



Using the compound obtained in Example 1 step (v) and 2-(3-bromopropyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione, the titled compound was obtained by the same manner to Example 2-1 (vi). Yield: 2g (55%).

5 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).

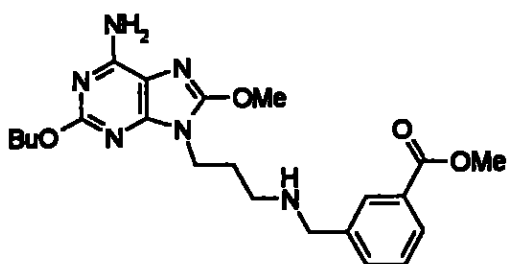
(ii) 9-(3-Aminopropyl)-2-butoxy-8-methoxy-9*H*-purine-6-amine



10 The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (i) by the same manner to Example 2-1 step (vii). Yield: 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).

15 (iii) Methyl 3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9*H*-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)benzoate

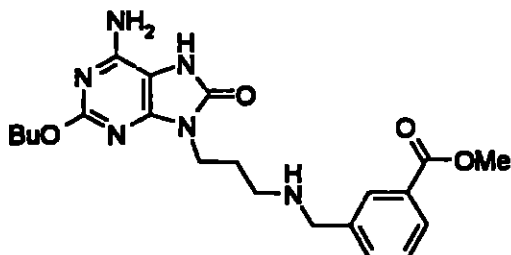


The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (ii) by the similar manner to Example 2-1 step (viii).

This product was used in the next reaction without further purification.

Yield: 250mg (60%); MS APCI+ve 444 (M+H).

(iv) Methyl 3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate



5

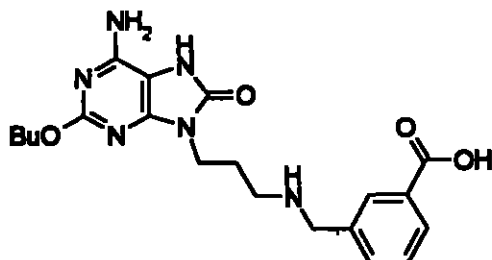
The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (iii) by the similar manner to Example 2-1 step (ix).

Yield: 176mg (43%); m.p. 214-218°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-4

3-(((3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoic acid



15

The titled compound was obtained by using the compound obtained in Example 2-3 by the similar manner to Example 2-2. Yield: 64mg (33%); MS APCI+ve 415 (M+H).

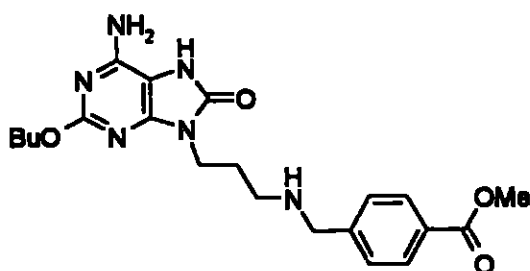
¹H NMR δ (CD₃OD) 7.89 (1H, s), 7.83-7.86 (1H, m), 7.27-7.39 (2H, m), 4.25 (2H, t), 3.91 (2H, t), 3.78 (2H, s), 2.62 (2H, t), 1.96-2.03 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

20

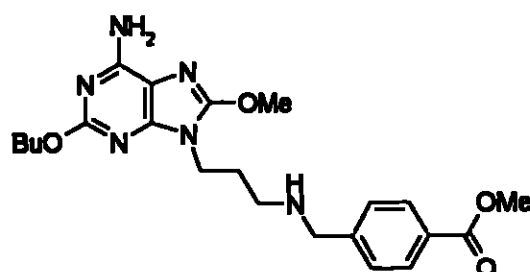
Example 2-5

Methyl 4-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate

25



(i) Methyl 4-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate

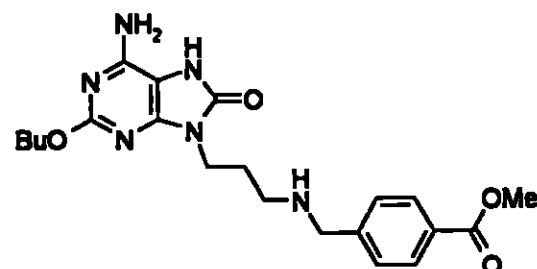


5

The titled compound was obtained by using the compound obtained in Example 2-3 step (ii) and methyl 4-formylbenzoate by the similar manner to Example 2-3 step (i). Yield: 90mg; MS APCI+ve 444 (M+H).

(ii) Methyl 4-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate

10



The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (i) by the similar manner to Example 2-1 step (ix). Yield: 6mg (11%); MS APCI+ve 429 (M+H).

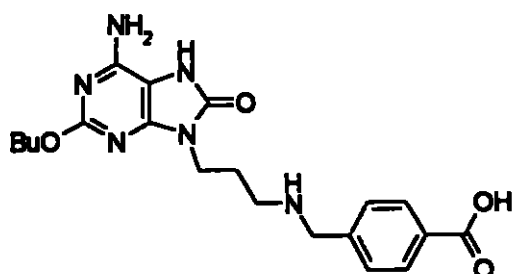
15

¹H NMR δ (DMSO d_6) 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).

Example 2-6

4-(((3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoic acid

20

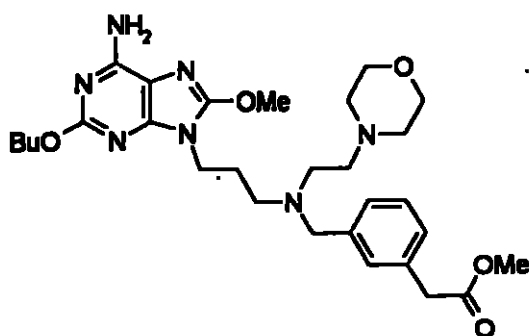


The titled compound was obtained by using the compound obtained in Example 2-5 by the similar manner to Example 2-2. Yield: 2.6mg (50%); MS APCI+ve 415 (M+H).

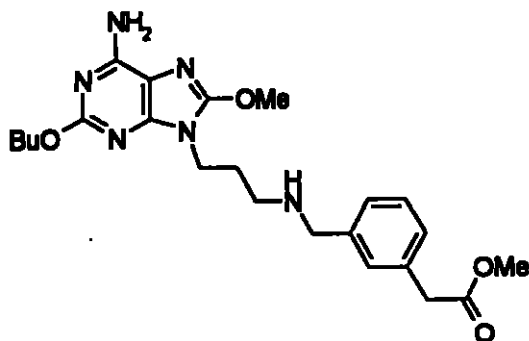
5 ¹H NMR 6 (CD₃OD) 7.90-7.93 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 3.75 (2H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 0.99 (3H, t).

Example 2-7

Methyl (3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



(i) Methyl [3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)phenyl]acetate

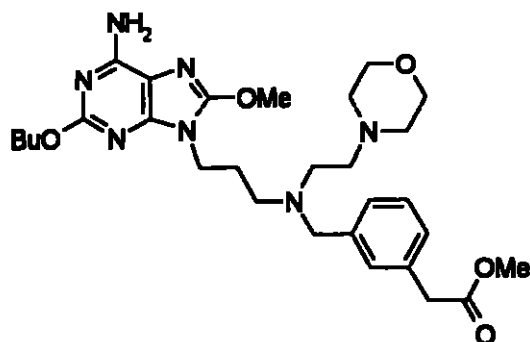


15

The titled compound was obtained by using the compound obtained in Example 2-3 step (ii) and methyl (3-formylphenyl)acetate by the similar manner to Example 2-1 step (viii). Yield: 270mg (61%); MS

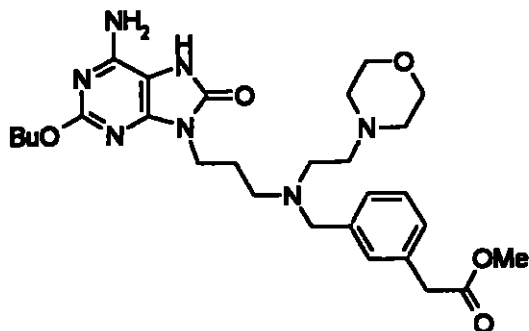
APCI+ve 458 (M+H).

(ii) Methyl (3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



The compound obtained in the step (i) (80mg) was dissolved in acetonitrile (3ml) and potassium carbonate (58mg) was added. The resultant was stirred at room temperature for 10 minutes and 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (39mg) was added thereto, followed by stirring at 60°C overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC to give the titled compound. MS APCI+ve 571 (M+H).

(iii) Methyl (3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



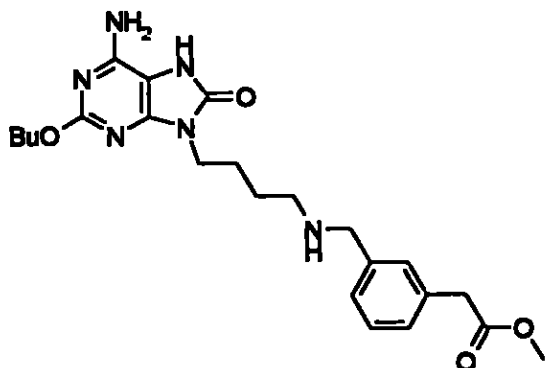
The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (ii) by the similar manner to Example 2-1 step (ix). Yield: 4mg (11%); MS APCI+ve 557 (M+H).

¹H NMR δ (CD₃OD) 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).

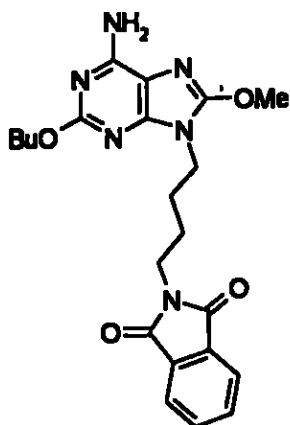
Example 2-8

Methyl (3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)-

amino)methyl]phenyl]acetate



(i) 4-[2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)butyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

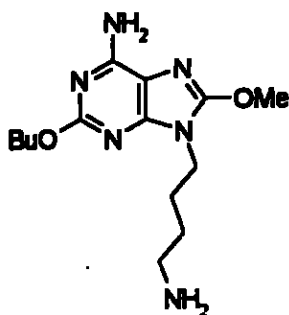


5

The titled compound was obtained by using the compound obtained in Example 2-1 step (v) and 2-(4-bromobutyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione by the similar manner to Example 2-1 step (vi). Yield: 1.1g (88%); MS APCI+ve 440 (M+H).

10

(ii) 9-(4-Aminobutyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine

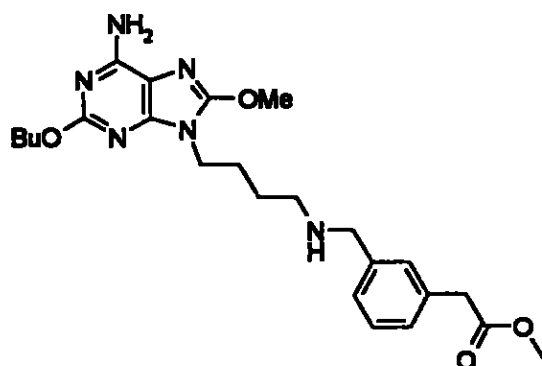


The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (i) by the similar manner to Example 2-1 step (vii). Yield: 720mg (94%); MS APCI+ve 310 (M+H).

15

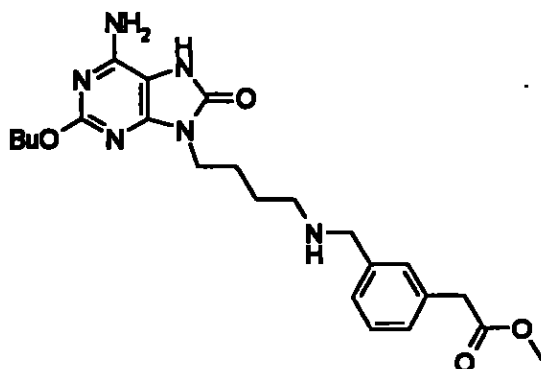
(iii) Methyl [3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-

yl)butyl]amino)methyl]phenyl]acetate



The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (ii) and methyl (3-formylphenyl) acetate, by the similar manner to Example 2-1 step (viii). Yield: 200mg (42%); MS APCI+ve 472 (M+H).

(iv) Methyl [3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)methyl]phenyl]acetate

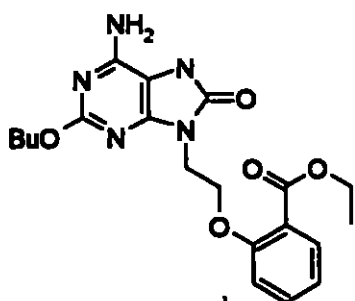


The titled compound was obtained by using the compound obtained in the step (iii) by the similar manner to Example 2-1 step (ix). Yield: 87mg (45%); MS APCI+ve 457 (M+H).

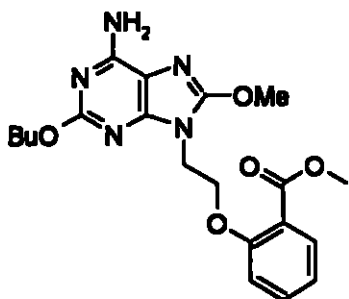
¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.08-7.26 (4H, m), 6.40 (2H, brs), 4.13 (2H, t), 3.59-3.68 (9H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 1.58-1.70 (4H, m), 1.31-1.44 (4H, m), 0.91 (3H, t).

Example 2-9

Ethyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate



(i) Methyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate

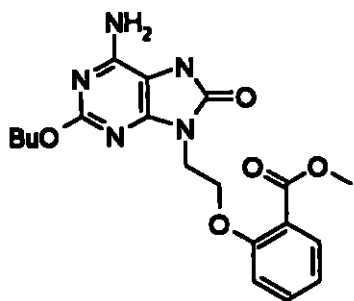


5

The compound obtained in Example 2-1 step (v) was dissolved in dimethylformamide (50ml), and potassium carbonate (3.52g) and methyl 2-(2-bromoethoxy)benzoate (2.2 g) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 96 hours and partitioned between ethyl acetate and 2M hydrochloric acid. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol and purified by RPHPLC to give the titled compound. Yield: 0.768g (22%).

10

(ii) Methyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate



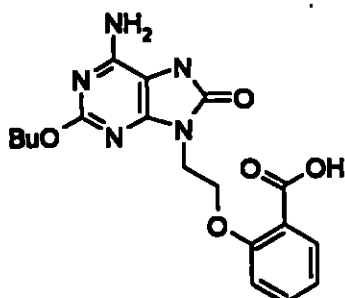
15

The compound obtained in the step (i) (0.76g) was dissolved in methanol (10ml) and hydrochloric acid (20ml) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and concentrated

under reduced pressure to give the titled compound. Yield: 0.562g (16%).

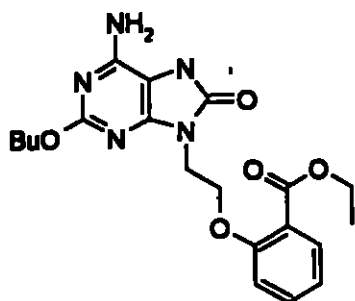
¹H NMR δ (DMSO d_6) 7.56 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.62 (3H, s), 1.61 (2H, tt), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t).

- 5 (iii) 2-[2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoic acid



10 The compound obtained in the step (ii) (0.77g) was dissolved in tetrahydrofuran (7ml) and methanol (2.3ml) and 1M lithium hydroxide (2.3ml) was added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and diluted with 2M hydrochloric acid and the resulting white precipitate was collected by filtration, and dried to give the titled compound as a solid, 0.65g. The product was used in the next reaction

- 15 (iv) Ethyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate



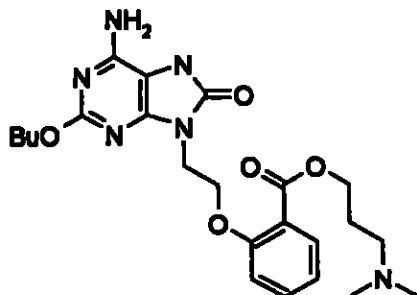
20 The compound obtained in the step (iii) (50mg) was dissolved in dichloromethane (5ml) and ethanol (0.008 ml), 4-pyrrolidin-1-ylpyridine (2mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide iodine methyl (42mg) were added thereto. The resultant was stirred at room temperature for 12 hours, and to the reaction solution was added 2 M hydrochloric acid. The organic layer was separated and concentrated

under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol and purified by RPHPLC to give the titled compound. Yield: 5.6mg (10%).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-10

3-(Dimethylamino)propyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate

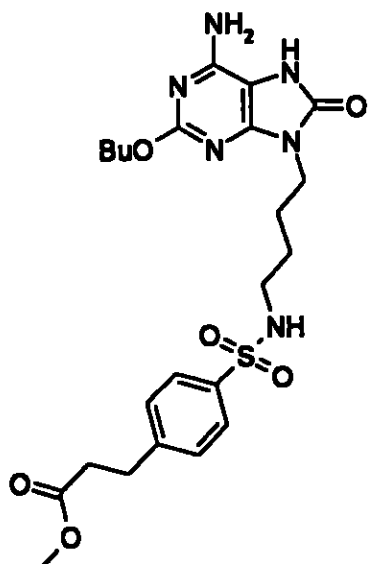


The compound obtained in Example 2-9 step (iii) (50mg) was dissolved in dichloromethane (5ml), and thereto were added 3-(dimethylamino)propane-1-ol (0.016ml), 4-pyrrolidin-1-ylpyridine (2mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide iodine methyl (42mg). The mixture was stirred at room temperature for 96 hours and applied to a cartridge of SCX resin. The resin was washed with acetonitrile and the fractions were collected by application of 10% aqueous ammonium solution-acetonitrile, and purified by RPHPLC to give the titled compound. Yield: 8.9mg (14%).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-11

Methyl 3-[4-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)amino)sulfonyl)phenyl]propanoate

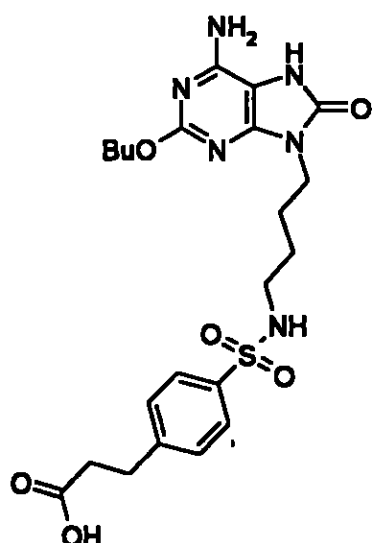


5 The compound obtained in Example 2-8 step (ii) (308mg), methyl 3-[4-(chlorosulfonyl)phenyl]propanoate (263mg) and triethylamine (0.284ml) were mixed under stirring at 60°C for 1 hour, and then cooled. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by RPHPLC. The resulting white substance was dissolved in methanol, and 4M hydrochloric acid-dioxane was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 124mg (24%); mp 150-152 °C, MS APCI+ve 521 (M+H).

10 ¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-12

15 3-[4-((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)aminosulfonyl)phenyl]propionic acid

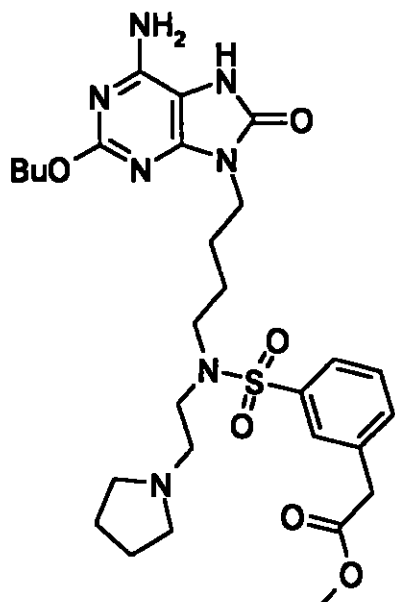


The compound obtained in Example 2-11 (100mg) and lithium hydroxide (17mg) were added to tetrahydrofuran (4ml) and water (2ml) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. To the reaction solution was added acetic acid (2ml) and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by RPHPLC and appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 40mg (41%); mp 210-211 °C, MS APCI+ ve 507 (M+H).

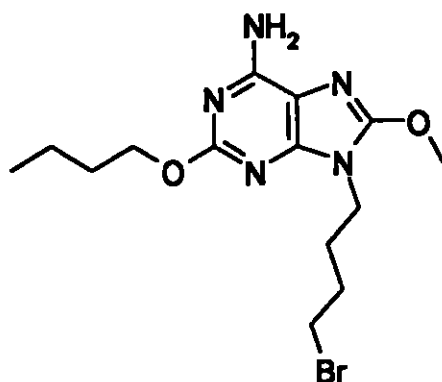
¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.66 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.31 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.57-2.51 (5H, m), 1.75-1.62 (4H, m), 1.51-1.33 (4H, m), 0.95 (3H, t).

Example 2-13

Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate



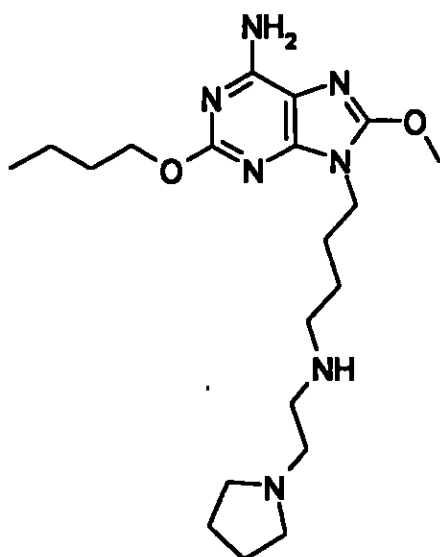
(i) 9-(4-Bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxy-9*H*-purine-6-amine



The compound obtained in Example 2-1 step (v) (0.5 g) was added to potassium carbonate (0.92g) and 1,4-dibromobutane (0.85ml) in dimethylformamide (5ml), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. To the reaction solution was added brine and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and concentrated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate) to give the titled compound, as a white solid. Yield: 370mg (70%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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-Butoxy-8-methoxy-9-{4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]butyl}-9*H*-purine-6-amine

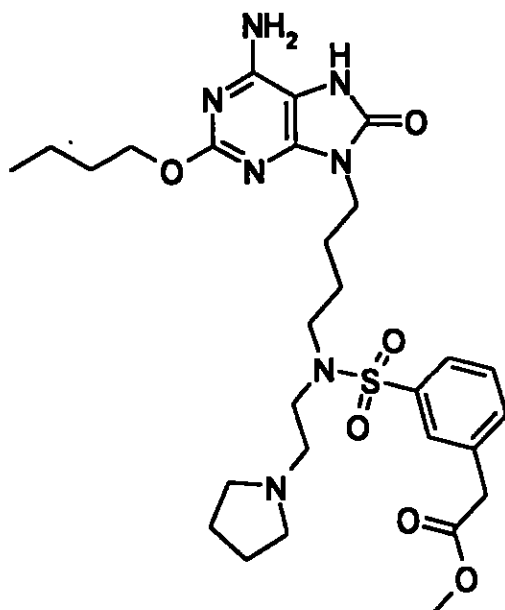


The compound obtained in the step (i) (370 mg) and (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine (342mg) were dissolved in dimethylformamide (5 ml) and the mixture was stirred at 70°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled, filtered and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid.

Yield: 200mg (50%); MS APCI+ve 406 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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) Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate



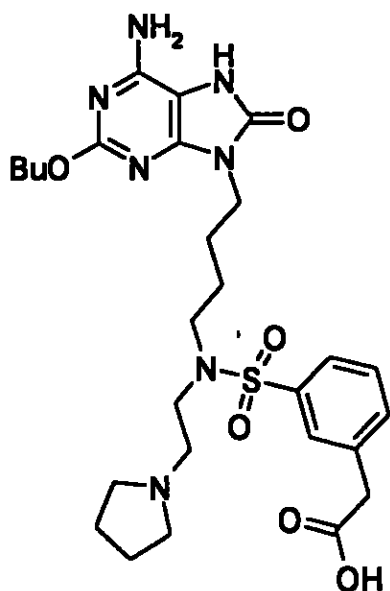
The compound obtained in the step (ii) (232mg), methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (43mg) and triethylamine (0.08ml) were stirred in acetonitrile (10ml) at 60°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC.

Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a white solid 190mg. The obtained solid was dissolved in methanol (5ml) and 4M hydrochloric acid-dioxane (2ml) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC, and appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 100mg (29%); MS APCI+ve 602 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d_6) 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).

Example 2-14

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetic acid



The compound obtained in Example 2-13 (70 mg) and lithium hydroxide (20mg) were added to tetrahydrofuran (4 ml) and water (2ml) and by the same manner to Example 2-12, the titled compound was obtained as a white solid. Yield: 35mg (51%); mp 192-193 °C, MS APCI-ve 588 (M-

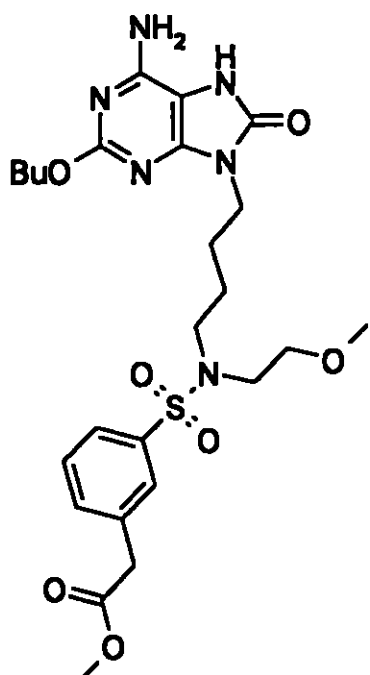
H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

5

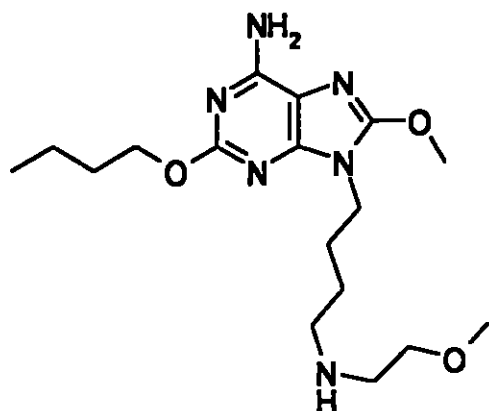
Example 2-15

Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-methoxyethyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate



(i) **2-Butoxy-8-methoxy-9-(4-[(2-methoxyethyl)amino]butyl)-9H-purine-6-amine**

10

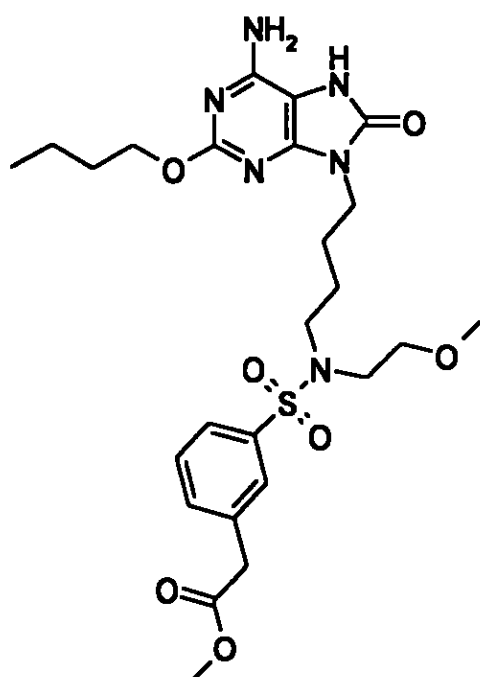


The compound obtained in Example 2-13 step (i) (500mg) and (2-methoxyethyl)amine (303mg) were dissolved in acetonitrile (5 ml) and stirred at 80°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled, filtered and

purified by RPHPLC to give the titled compound as a white solid. Yield: 270mg (55%); mp 99-100 °C, MS APCI+ve 367 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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-Butoxy-8-oxo-9-{4-[(3-methoxycarbonylmethyl)phenylsulfonyl (2-methoxyethyl)amino]butyl}-9H-purine-6-amine

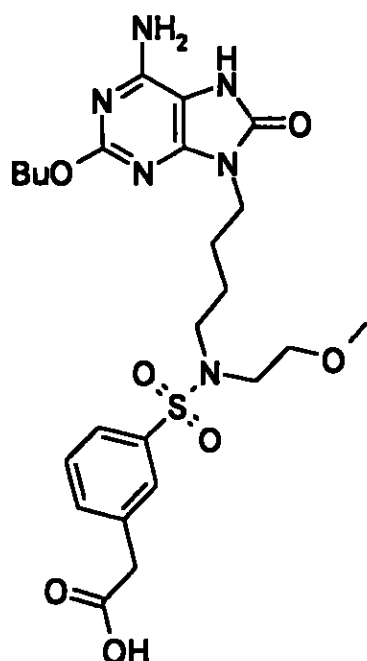


Using the compound obtained in the step (i) (230mg), methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (157mg) and triethylamine (0.09ml), the titled compound was obtained as a white solid by the same manner to Example 2-13 step (iii). Yield: 170mg (48%); mp 182-183 °C, MS APCI+ve 565 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-16

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-methoxyethyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetic acid

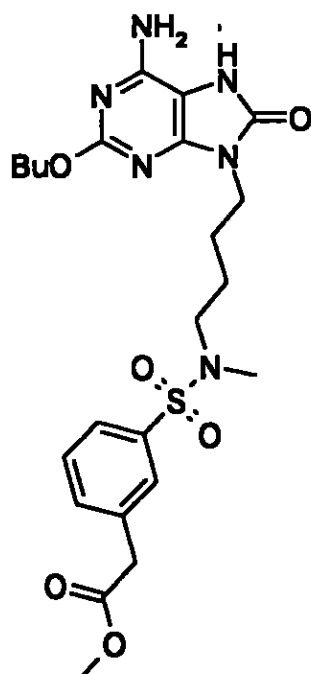


By the same manner to Example 2-12, using the compound obtained in Example 2-15 (100mg) and a mixed solution of lithium hydroxide solution (20mg) in tetrahydrofuran (4ml) and water (2ml), the titled compound was obtained as a white solid from diethyl ether/isohexane. Yield: 60mg (61%); mp 171-172 °C, MS APC-ve 549 (M-H).

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).

Example 2-17

Methyl (3-[[[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](methyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetate

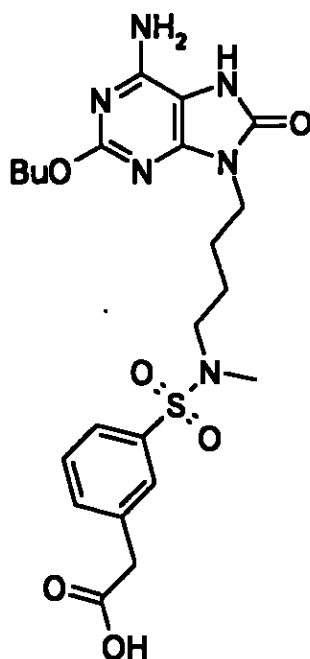


The compound obtained in Example 2-13 step (i) (417mg) and a 40% aqueous methylamine solution (2ml) were dissolved in acetonitrile (5 ml) and stirred at 80°C for 1.5 hour. The reaction mixture was cooled, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (5ml), and using triethylamine (0.16ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (278mg), the titled compound was obtained as a white solid by the same manner to Example 2-13 step (iii). Yield: 120mg (21%); MS APCI+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).

Example 2-18

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](methyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetic acid

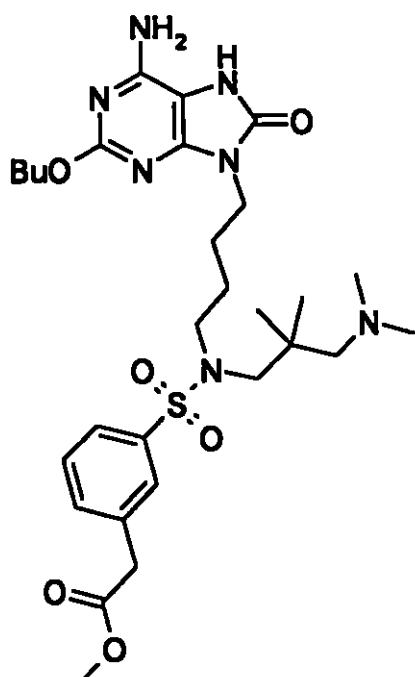


The compound obtained in Example 2-17 (100mg) and lithium hydroxide (20mg) were added to tetrahydrofuran (4 ml) and water (2ml), followed by conducting a reaction by the same manner to Example 2-12, the titled compound was obtained as a white solid from diethyl ether/isohehexane. Yield: 43mg (64%); mp 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).

Example 2-19

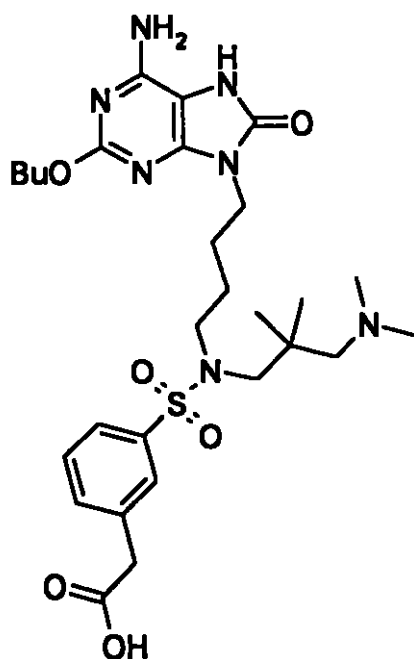
Methyl [3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl]phenyl]acetate



The compound obtained in Example 2-13 step (i) (417mg), triethylamine (0.312ml) and *N,N*,2,2-tetramethylpropane-1,3-diamine (146mg) were dissolved in acetonitrile (5ml) and stirred at 100°C for 4 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a residue 190mg. The residue was dissolved in acetonitrile (5ml), and using triethylamine (0.13ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (112mg), the titled compound was obtained as a white solid by the same manner to Example 2-13 step (iii). Yield: 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).

Example 2-20

[3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl]phenyl]acetic acid

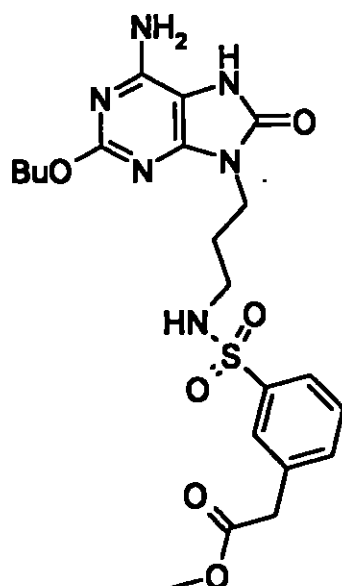


The compound obtained in Example 2-19 (0.165g) and lithium hydroxide (45mg) were added to tetrahydrofuran (4 ml) and water (2ml). The same manner to Example 2-12, was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 80mg (51%); mp 175-176 °C, MS APC-ve 604 (M-H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-21

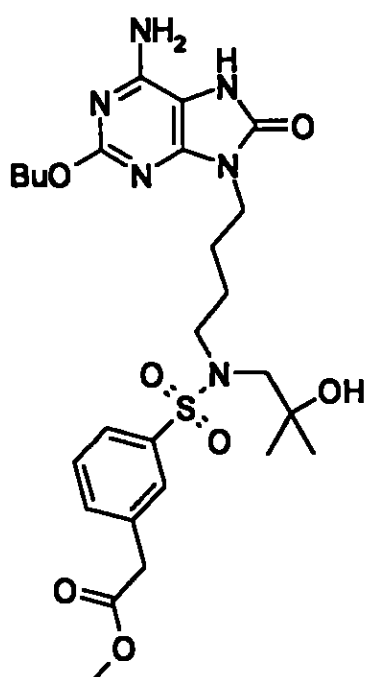
Methyl [3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetate



The compound obtained in Example 2-3 step (ii) (240mg), triethylamine (0.12ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (204mg) were dissolved in acetonitrile (5ml), and the same manner to Example 2-13 step (iii) was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 35mg (9%); mp 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).

Example 2-22

Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)sulfonyl)phenyl)acetate

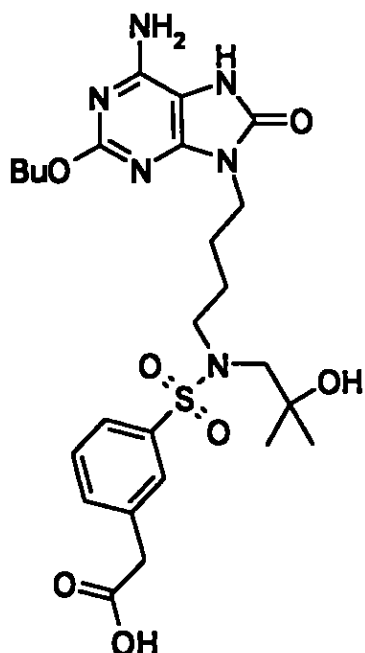


The compound obtained in Example 2-13 step (i) (371mg) and 1-amino-2-methylpropane-2-ol (400mg) were dissolved in acetonitrile (5ml) and the same manner to Example 2-19 using triethylamine (0.055ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate(93mg) was conducted to give the
 5 titled compound as a white solid. Yield: 140mg (24%); mp 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).
 10

Example 2-23

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]sulfonyl]phenyl)acetic acid

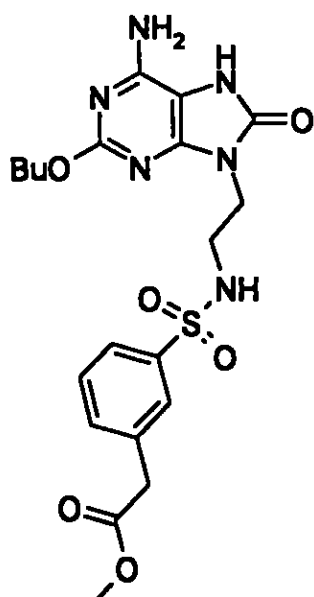


By the same manner to Example 2-12, the compound obtained in Example 2-22 (70mg) and lithium hydroxide (20mg) were added to tetrahydrofuran (4ml) and water (2 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and partitioned between 2M hydrochloric acid and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layer was dried and concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 23mg (34%); MS APCI+ve 565 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-24

Methyl [3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)sulfonyl]phenyl]acetate

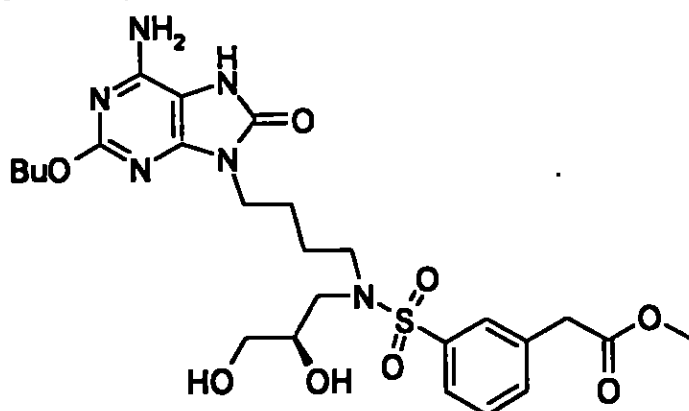


The compound obtained in Example 2-1 step (vii) (245mg), triethylamine (0.13ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (217mg) were dissolved in acetonitrile (5ml) and the same manner to Example 2-13 step (iii) was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 40mg (9%); MS APCI+ve 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).

Example 2-25

Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)((2R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetate



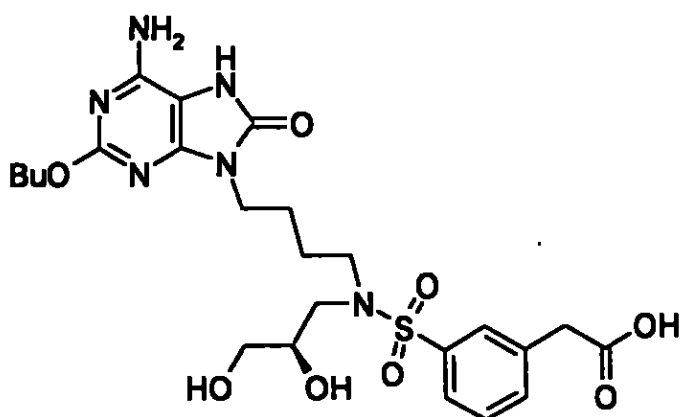
The compound obtained in Example 2-13 step (i) (400mg), (2R)-3-aminopropane-1,2-diol (200mg) were dissolved in acetonitrile (5ml) and the gummy residue 230 mg was obtained by the same manner to Example 2-

13 step (ii). The residue was dissolved in acetonitrile (10ml) and the same manner to Example 2-13 step (iii) was conducted using triethylamine (0.090ml) and methyl [3-(chlorosulfonyl)phenyl]acetate (150mg) to give the titled compound as a white solid. Yield: 170mg (27%); MS APCI+ve 581 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d_6) 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).

Example 2-26

[3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl))((2R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)sulfonyl)phenyl]acetic acid

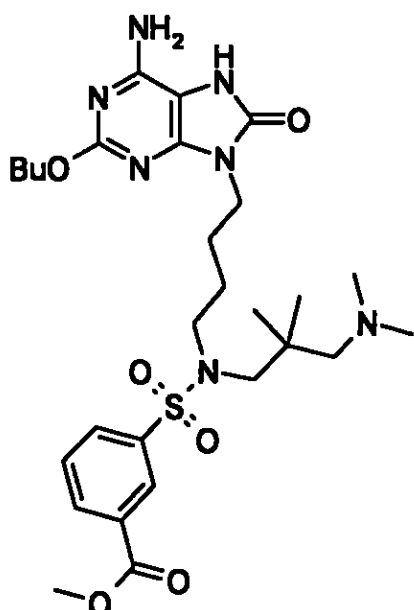


The compound obtained in Example 2-25 (100mg) and lithium hydroxide (20mg) were added to tetrahydrofuran (5ml) and water (2ml), and the same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 58mg (60%); MS APCI +ve 567 (M+H).

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).

Example 2-27

Methyl 3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl))3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl)amino)sulfonyl)benzoate



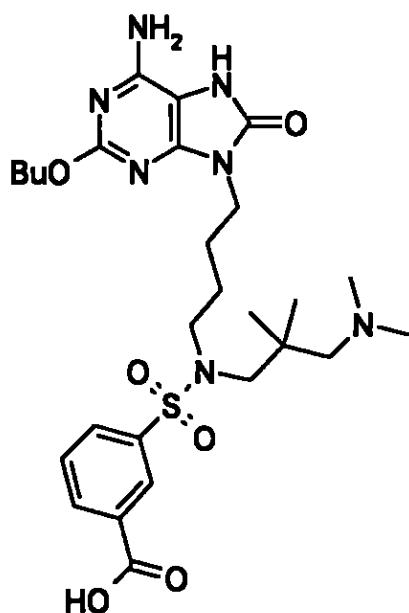
The compound obtained in Example 2-13 step (i) (500mg) and *N,N*,2,2-tetramethylpropane-1,3-diamine (1.5ml) were dissolved in acetonitrile (10ml) and the reaction was conducted by the same manner to
 5 Example 2-13 step (ii) to give gummy residue 383mg as trifluoroacetate. The residue was dissolved in acetonitrile (10ml), and triethylamine (0.3ml) and 3-(chlorosulfonyl)benzoic acid (158mg) were added thereto and the mixture was stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC.
 10 Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a solid residue 170mg. The residue was dissolved in methanol (5 ml) and 4M hydrochloric acid-dioxane (2 ml) was added and stirred at room temperature for 24 hours, and then trimethylsilyl chloride (2 ml) were added thereto and the mixture was stirred at room temperature for further
 15 72 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 8 mg (5%); MS APCI+ve 606 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Example 2-28

3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-

(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)benzoic acid

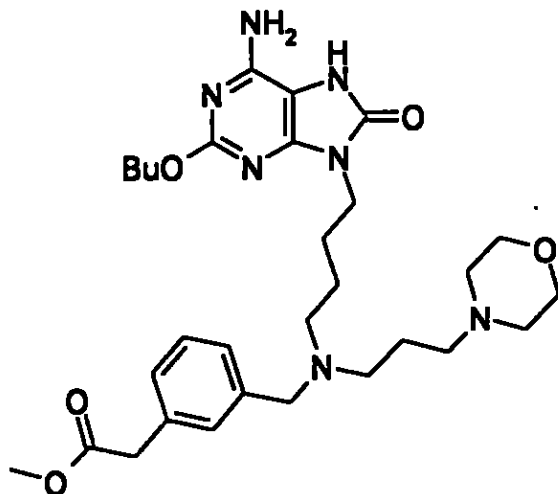


The titled compound was obtained as a white solid by the same manner to Example 2-27. Yield: 38mg (23%); MS ESI+ve 592 (M+H).

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).

Example 2-29

Methyl (3-[[[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino]methyl]phenyl)acetate



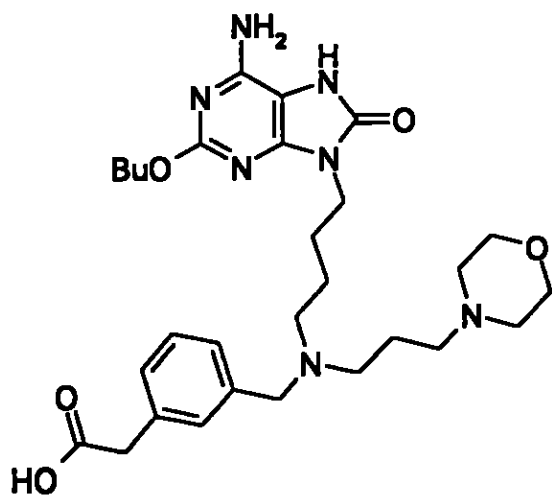
The compound obtained in Example 2-13 step (i) (830mg) and (3-morpholin-4-ylpropyl)amine (3ml) were dissolved in acetonitrile (10 ml) and

stirred at 80°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure, and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give colorless gummy residue 600mg. The residue was dissolved in acetonitrile (20ml), and potassium carbonate (380mg) and methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (336mg) were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. Further, an aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layer was dried and concentrated under reduced pressure. The resulting gummy residue was purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure, and the obtained gummy residue was dissolved in methanol (5ml) and 4M hydrochloric acid was added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 460mg (57%); MS APCI+ve 584 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

Example 2-30

(3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-yl)butyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl)phenyl)acetic acid

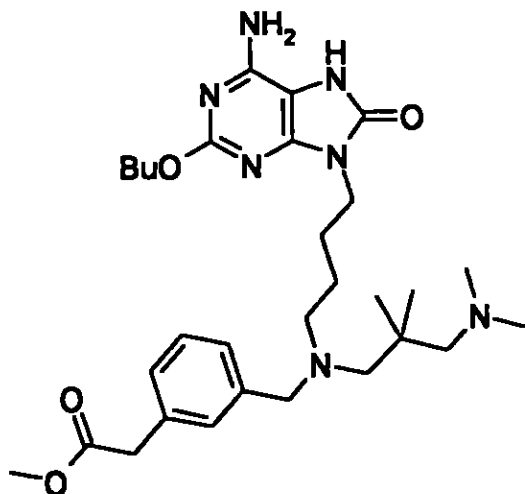


The compound obtained in Example 2-29 (200mg) and lithium

hydroxide (100mg) were added to tetrahydrofuran (15ml) and water (5ml) and the same manner as Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 130mg (66%); MS APCI+ve 570 (M+H). ¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

Example 2-31

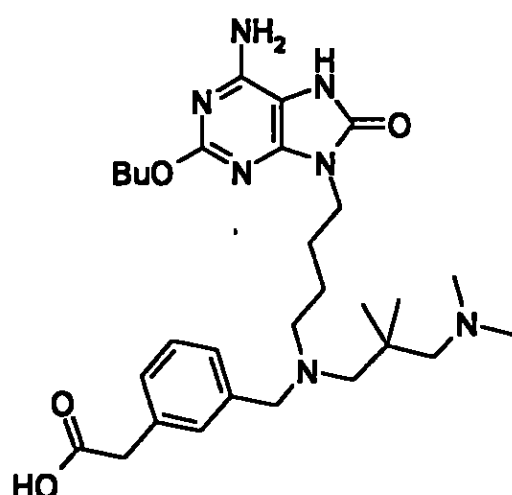
Methyl [3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl]phenyl]acetate



Using the compound obtained in Example 2-13 step (i) (350mg), *N,N*,2,2-tetramethylpropane-1,3-diamine (1 ml), potassium carbonate (500mg) and methyl[3-(bromomethyl)phenyl]acetate (200mg), the same manner to Example 2-29 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 60mg (13%); MS APCI+ve 570 (M+H). ¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

Example 2-32

[3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl]phenyl]acetic acid

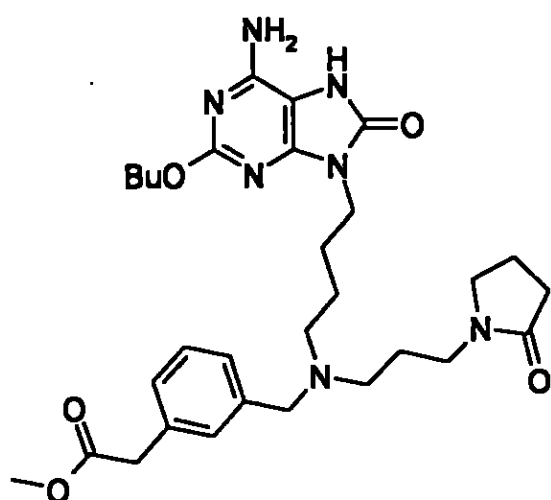


Using the compound obtained in Example 2-31 (50 mg) and lithium hydroxide (15 mg), the same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 10mg (21%); mp 189-190°C, MS APCI+ve 556 (M+H).

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).

Example 2-33

Methyl [3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetate



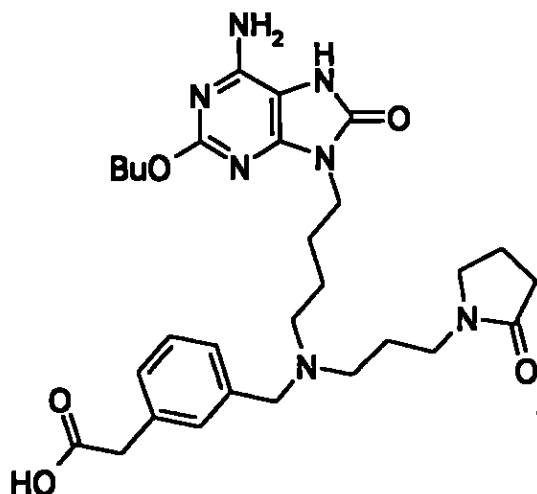
Using the compound obtained in Example 2-13 step (i) (400mg), 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on (1 ml), potassium carbonate (175mg) and methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (175mg), the same manner to Example 2-29 was conducted to give the titled compound as a white solid.

Yield: 200mg (48%); mp 115-116°C, MS APCI+ve 582 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

Example 2-34

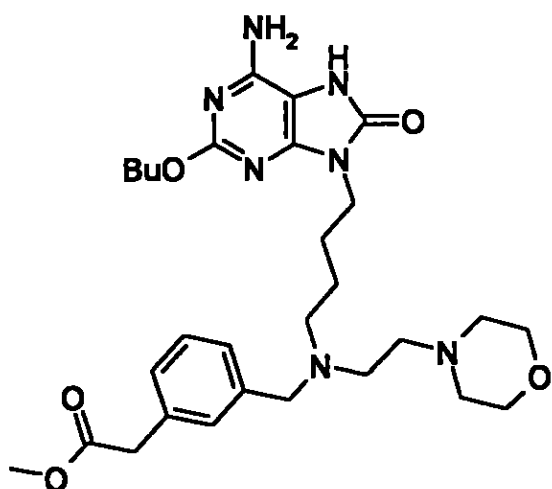
[3-(((4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl)phenyl]acetic acid



The compound obtained in Example 2-33 (50mg) and lithium hydroxide (20mg) were added to tetrahydrofuran (5ml) and water (1ml), and the same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 39mg (80%); MS APCI+ve 568 (M+H). ¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

Example 2-35

Methyl (3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)[2-morpholin-4-ylethyl]amino)methyl)phenyl)acetate

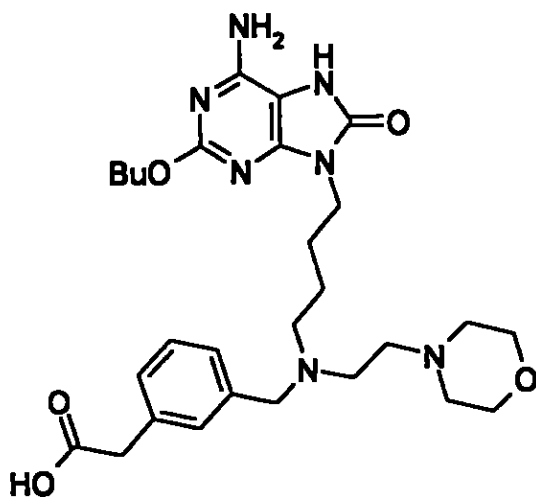


Using the compound obtained in Example 2-13 step (i) (500mg), (2-morpholin-4-ylethyl)amine (1 ml), potassium carbonate (206mg) and methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (180mg), the same manner to
 5 Example 2-29 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 100mg (13%); mp 189-190 °C, MS APCI+ve 570 (M+H).

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).

10 Example 2-36

(3-[[[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-morpholin-4-ylethyl)amino]methyl]phenyl)acetic acid



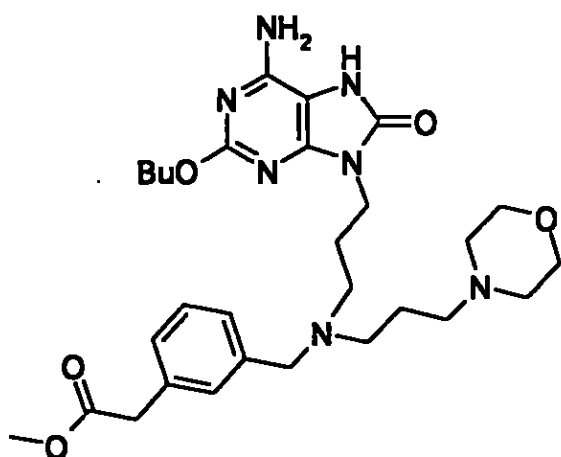
The compound obtained in Example 2-35 (50 mg) lithium hydroxide (20 mg) were added to tetrahydrofuran (5 ml) and water (1 ml), and the
 15 same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound

as a white solid. Yield: 35mg (76%); MS APCI+ve 556 (M+H).

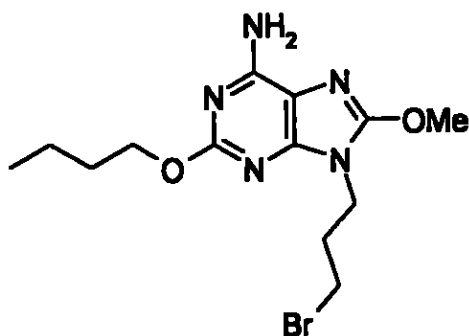
¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.95 (1H, s), 7.25-7.07 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.65 (2H, t), 3.53-3.46 (6H, m), 2.51 (2H, s), 2.47-2.37 (4H, m), 2.35-2.21 (6H, m), 1.70-1.59 (4H, m), 1.44-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t).

5 Example 2-37

Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl)phenyl)acetate



(i) 9-(3-bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purine-6-amine



10

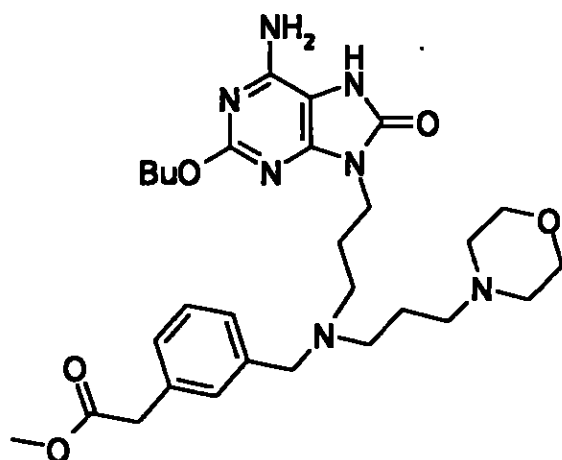
The compound obtained in Example 2-1 step (v) (2g), potassium carbonate (3.7g) and 1,3-dibromopropane (2.85ml) were added to dimethylformamide (5ml), and the same manner to Example 2-13 step (i) was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 1.0g (50%).

15

¹H NMR δ (CDCl₃) 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) Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl](3-morpholin-4-ylpropyl)amino)methyl)phenyl)acetate

20

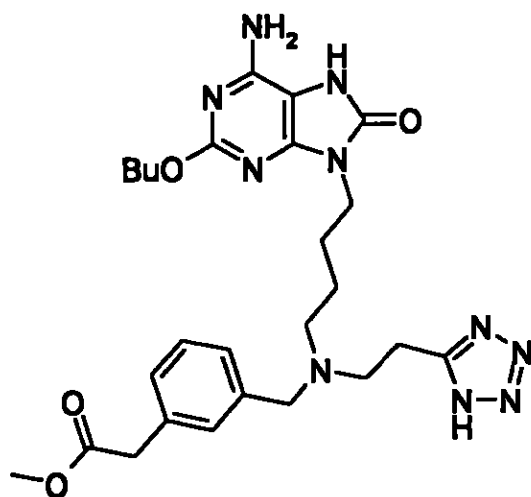


Using the compound obtained in the step (i) (481mg), (2-morpholin-4-ylethyl)amine (1.5ml), potassium carbonate (150mg) and methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (125mg), the same manner to Example 2-29 was conducted to give the titled compound as a white solid. Yield: 57mg (7%); mp 200-201°C, MS APCI+ve 570 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.26-7.07 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.72-3.61 (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).

Example 2-38

Methyl [3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl]acetate



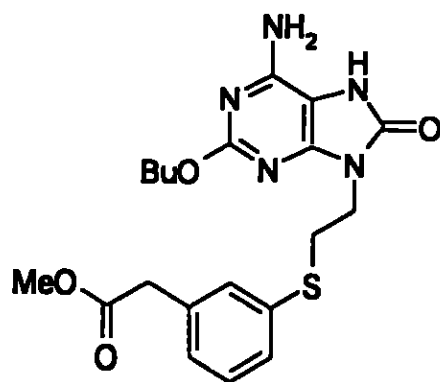
The compound obtained in Example 2-13 step (i) (500mg) and 3-aminopropane nitrile (471mg) were dissolved in acetonitrile (10ml) and stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC.

Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a white solid 220mg. The residue was dissolved in methanol, (3-formylphenyl)acetate (109mg) was added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Sodium borohydride (28 mg) was added thereto and the mixture was stirred at room temperature for further 2 hours. To the reaction mixture was added acetic acid (2 ml) and the mixture was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a solid 170mg. The obtained solid was dissolved in toluene (8 ml), and methylsilylazide (0.06ml) and dibutyl tin oxide (72mg) were added thereto, followed by stirring at 110°C for 24 hours. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give a gummy substance. The gummy substance was dissolved in methanol (5ml), and 4M hydrochloric acid-dioxane (2ml) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Appropriate fractions were concentrated under reduced pressure to give the titled compound as a white solid. Yield: 10mg (2%); MS APCI+ve 553 (M+H).

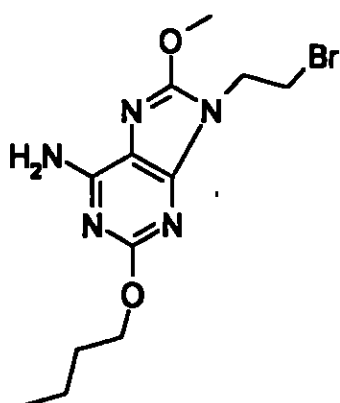
¹H NMR δ (CDCl₃) 7.23-6.98 (4H, m), 4.24 (2H, t), 3.97-3.86 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.22-3.10 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.77-2.60 (2H, m), 2.29-1.95 (2H, m), 1.86-1.66 (4H, m), 1.62-1.31 (4H, m), 0.94 (3H, t)

Example 2-39

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetate



(i) 9-(2-Bromoethyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine

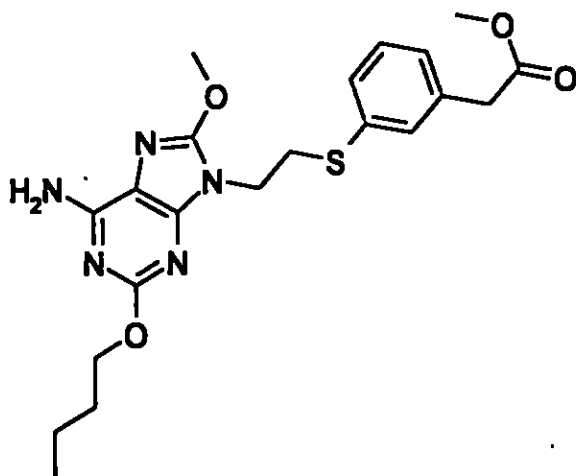


The compound obtained in Example 2-1 step (v) (2g), potassium carbonate (3.7g) and 1,2-dibromoethane (0.6ml) were added to dimethylformamide (20ml), and the same manner to Example 2-13 step (i) was conducted to give the titled compound as a cream colored solid.

Yield: 1.2g (62%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetate

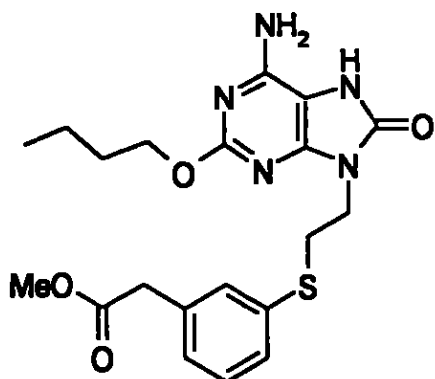


The compound obtained in the step (i) (200mg), methyl (3-mercaptophenyl)acetate (110mg) and potassium carbonate (100mg) were stirred in dimethylformamide (2 ml) at room temperature. After 1 hour, the reaction was completed and purification by RPHPLC was conducted to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 150mg (58%).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

(iii) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]-thio)phenyl)acetate

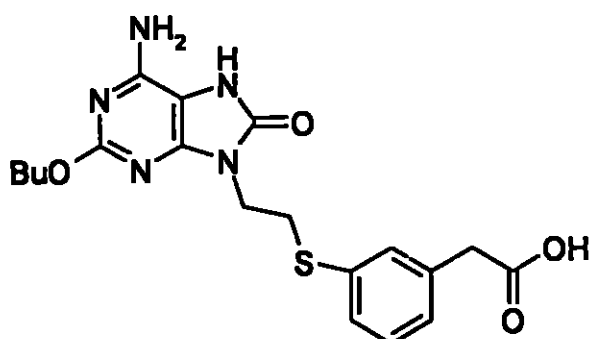


5 The compound obtained in the step (ii) (135mg) and 6N hydrochloric acid solution (2ml) in acetonitrile (10ml) were stirred under heating for 17 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness, and methanol (20ml) and 4N hydrochloric acid-dioxane were added thereto. The mixture was heated under reflux for 1 hour, and then the solvent was removed by distillation under reduced pressure. The residue was partitioned between an aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution and ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC to give the titled compound, as a colorless solid. Yield: 13mg (10%); mp 232-233°C, MS APCI+ve 432 (M+H).

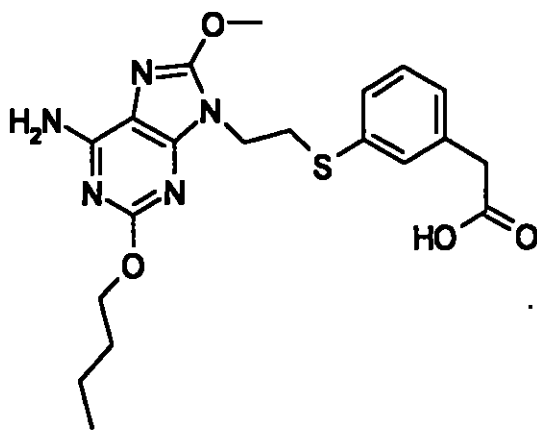
10 ¹H NMR δ (DMSO d₆ + CD₃OD) 7.24 (2H, m), 7.17 (2H, t), 7.04 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.37 (2H, t), 1.73 (2H, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.98 (3H, t).

Example 2-40

20 (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetic acid

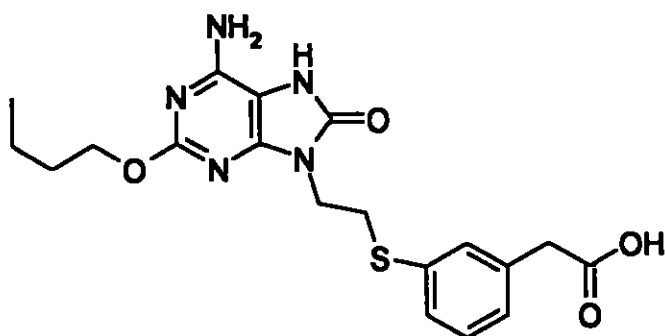


(i) (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetic acid



5 The same manner to Example 2-39 step (ii) using (3-mercaptophenyl)acetic acid (100 mg) was conducted to give the titled compound. Yield: 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, quintet), 1.4 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).

10 (ii) (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetic acid

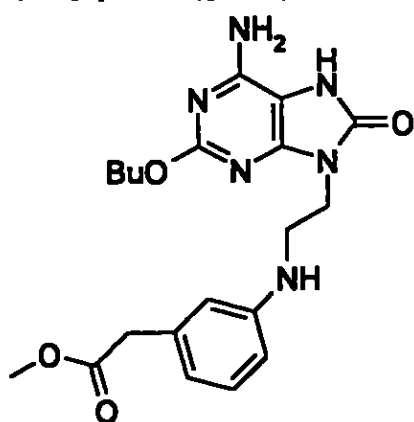


The compound obtained in the step (i) (70mg) was added to tetrahydrofuran (10ml) and 6N hydrochloric acid (2ml). and the mixture was heated under reflux for 3 hours. The solvent was removed by distillation under reduced pressure and purified by RPHPLC to give the titled compound as a solid. Yield: 40mg (59%); mp 205-207°C, MS APCI-ve 416 (M-H).

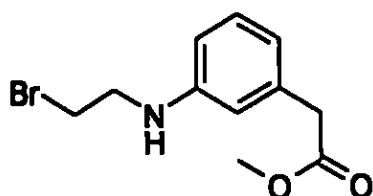
¹H NMR δ (DMSO d₆) 12.33 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.31-7.20 (3H, m), 7.08 (1H, d), 6.40 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.89 (2H, t), 3.55 (2H, s), 3.30 (2H, t), 1.64 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).

Example 2-41

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)phenyl)acetate



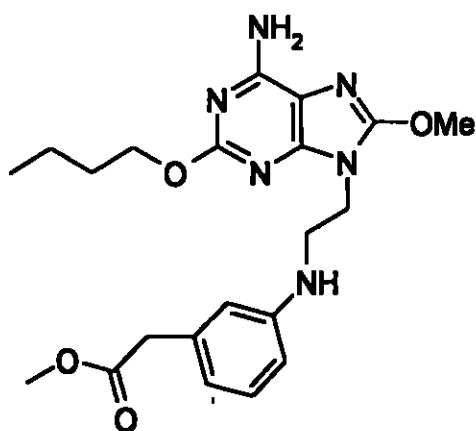
(i) Methyl (3-([2-bromoethyl]amino)phenyl)acetate



Methyl (3-aminophenyl)acetate (1 g) and 1,2-dibromoethane (5 ml) were heated at 100°C for 5 hours. After cooling, the resultant was purified by column chromatography (ethyl acetate: isohexane 7:3) to give the titled compound as an oil. Yield: 280mg (17%).

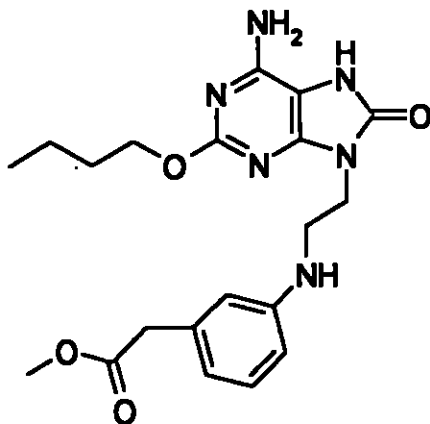
¹H NMR δ (CDCl₃) 7.14 (1H, t), 6.66 (1H, d), 6.59-6.52 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.58-3.53 (6H, m).

(ii) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)phenyl)acetate



To a solution of the compound obtained in Example 2-1 step (v) (0.2g) in dimethylformamide (2ml) was added potassium carbonate (236 mg) and then the compound obtained in the step (i) (160mg) was further added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried, concentrated and purified by RPHPLC to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 200mg (82%); mp 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, quintet), 1.40 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).
(iii) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-ethyl]amino}phenyl)acetate



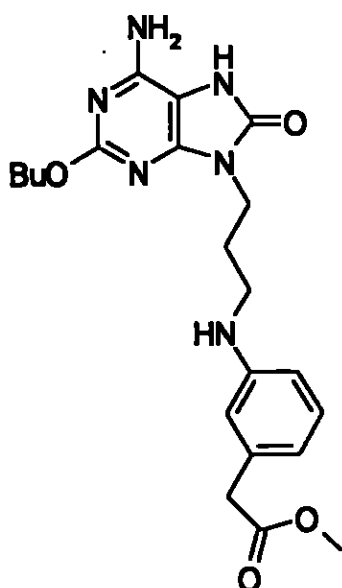
To the solution of the compound obtained in the step (ii) (200mg) in methanol (15ml) was added 4N dioxane (5ml) under stirring, and stirred at room temperature for 24 hours, concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC to give the titled compound as a colorless solid. Yield:

13mg (6.7%); mp 222-223°C, MS APCI+ve 415 (M+H).

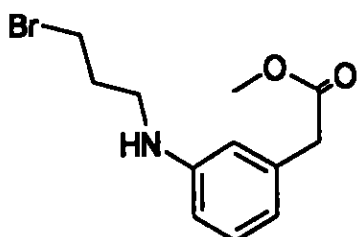
¹H NMR δ (DMSO d₆ + CD₃OD) 7.01 (1H, t), 6.59-6.43 (3H, m), 4.20 (2H, t), 4.01-3.91 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.46-3.38 (2H, m), 1.70 (2H, quintet), 1.45 (2H, sextet), 0.96 (3H, t).

5 **Example 2-42**

Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetate



(i) **Methyl (3-([3-bromopropyl]amino)phenyl)acetate**



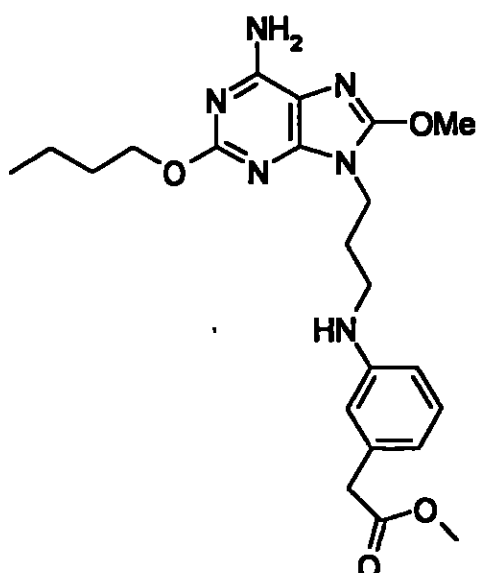
10

Using 1,3-dibromopropane (1.7ml) and methyl (3-aminophenyl)acetate (280mg), the same manner to Example 2-41 step (i) was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 200mg (70%).

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.15-7.11 (1H, m), 6.62 (1H, d), 6.56-6.5 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.56-3.48 (4H, m), 3.33 (2H, t), 2.15 (2H, quintet).

15

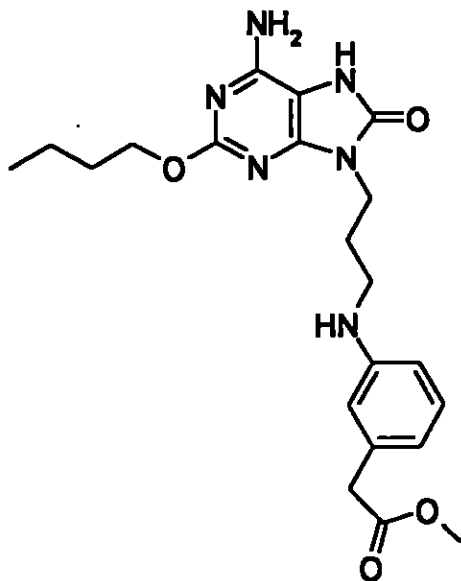
(ii) **Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetate**



Using the compound obtained in the step (i) (170mg), the same manner to Example 2-41 step (ii) was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 220mg (87%); mp 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, quintet), 1.64 (2H, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

(iii) Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetate



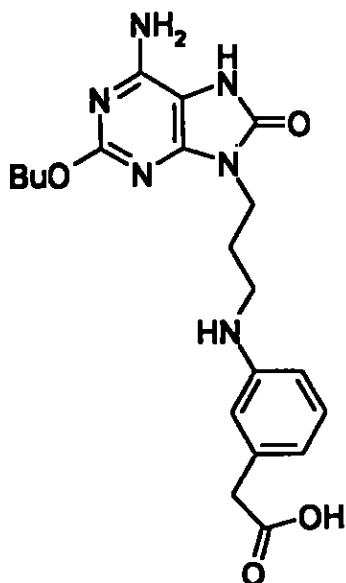
Using the compound obtained in the step (ii), the same manner to

Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 63mg (31%); mp 208-209°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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, quintet), 1.63 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

Example 2-43

(3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetic acid

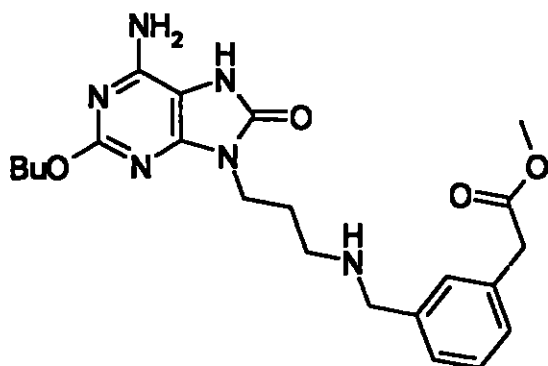


The compound obtained in Example 2-42 (70mg) was dissolved in methanol (5ml) and a lithium hydroxide solution (45mg) in water (5ml) was added thereto. The same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 14mg (21%); mp 247°C, MS APCI-ve 413 (M-H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).

Example 2-44

Methyl [3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl]phenyl]acetate

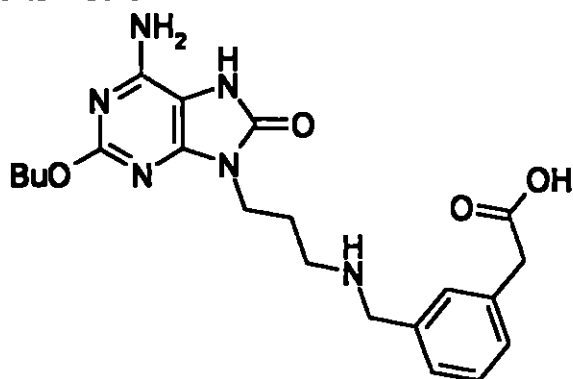


Using the compound obtained in Example 2-7 step (i) (180mg), the same manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 55mg (32%); MS APCI+ve 443 (M+H).

5 ¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.29 (4H, m), 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, quintet), 1.63 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

Example 2-45

10 ([3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl]phenyl)acetic acid



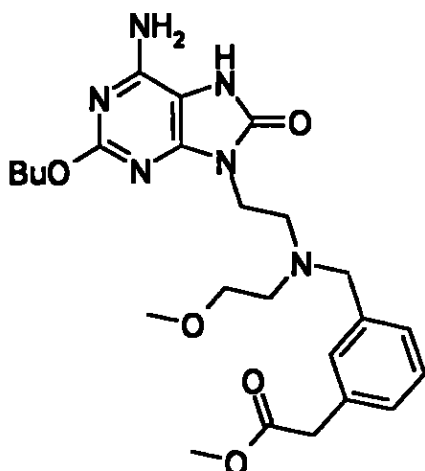
Using the compound obtained in Example 2-44 (30mg), the same manner as Example 2-12 was conducted to give the titled compound.

Yield: 26mg (89%); MS APCI+ve 429(M+H).

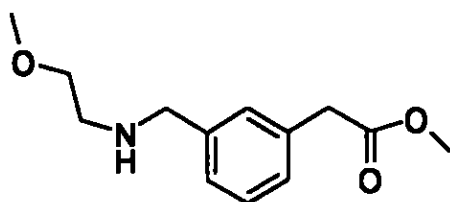
15 ¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, d), 4.42 (2H, t), 4.08 (2H, s), 3.83 (2H, t), 3.58 (2H, s), 2.95 (2H, t), 2.16-2.05 (2H, m), 1.73 (2H, quintet), 1.42 (2H, sextet), 0.94 (3H, t).

Example 2-46

20 Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-methoxyethyl)amino)methyl]phenyl)acetate



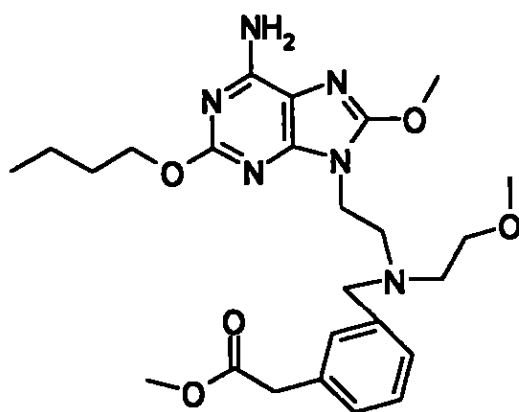
(i) Methyl (3-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate oxalate



Under stirring at 0°C, to (2-methoxyethyl)amine (2.5ml) was added methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (0.5g) and the mixture was stirred for 5 minutes. The resultant was purified by column chromatography (dichloromethane: 7N-ammonia-methanol, 9:1), and 1N oxalic acid in ethanol was added thereto to give the titled compound as a monooxalate. Yield: 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) Methyl (3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl)(2-methoxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate

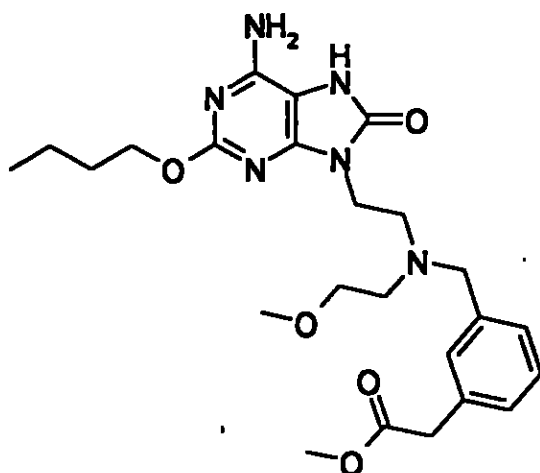


A suspension of the compound obtained in the step (i) (571 mg), the

compound obtained in Example 2-39 step (i) (300mg) and potassium carbonate (730mg) in dimethylformamide (4ml) was stirred at 55°C for 4 days. The resultant was cooled and filtrated, and the filtrate was purified by RPHPLC to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 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, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.95 (3H, t).

(iii) Methyl 3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-methoxyethyl)amino)methylphenyl)acetate

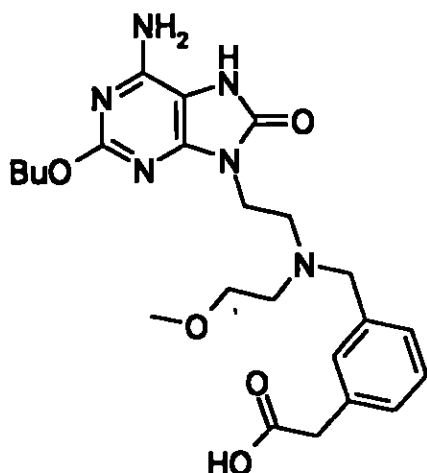


Using the compound obtained in the step (ii) (130mg), the same manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 120mg (95%); MS APCI+ve 487 (M+H).

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, quintet), 1.35 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

Example 2-47

(3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl](2-methoxyethyl)amino)methylphenyl)acetic acid



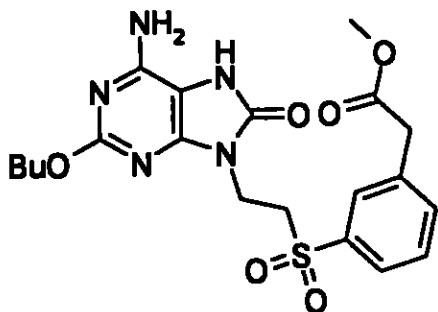
Using the compound obtained in Example 2-46 (40mg), the same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound.

Yield: 35mg (90%); MS APCI+ve 473 (M+H).

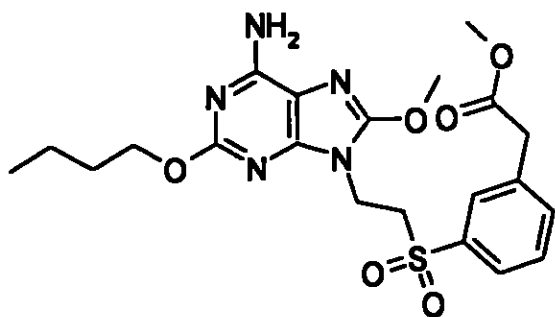
¹H NMR δ (DMSO d_6) 7.08 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.89-6.81 (2H, m), 6.64 (2H, s), 4.10 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.31 (2H, t), 3.23 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.74 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.62 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

Example 2-48

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)sulfonyl]phenyl)acetate



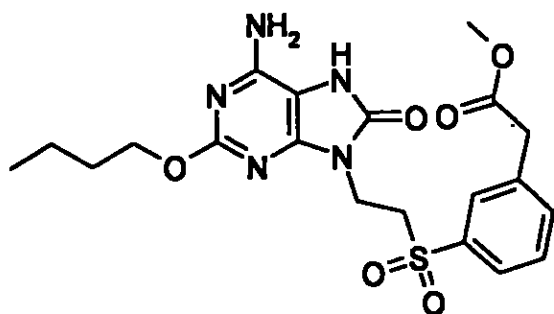
(i) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl)sulfonyl]phenyl)acetate



The compound obtained in Example 2-39 step (ii) (200mg) was dissolved in water (15 ml) and acetone (20 ml), and Oxone[®] (610 mg) was added together with sufficient sodium carbonate to maintain basic condition and stirred at room temperature for 0.5 hour. To the reaction solution was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated and the residue was purified by RPHPLC to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 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, quintet), 1.51 (2H, sextet), 1.00 (3H, t).

(ii) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)sulfonyl]phenyl)acetate

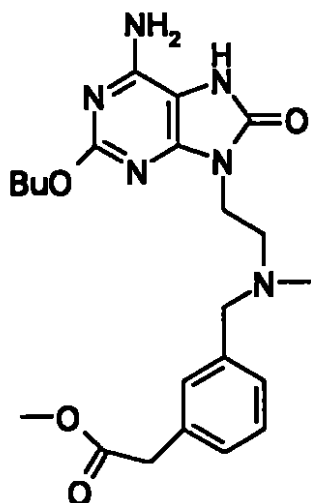


Using the compound obtained in the step (i) (80mg), the same manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 30mg (38%); mp 246-247°C, MS APCI+ve 464 (M+H).

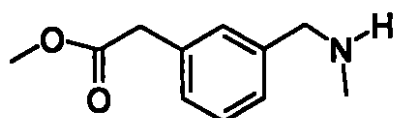
¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.78 (1H, s), 7.77-7.73 (2H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, t), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.82 (2H, t), 3.78 (2H, s), 3.63 (3H, s), 1.65 (2H, quintet), 1.40 (2H, sextet), 0.93 (3H, t).

Example 2-49.

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](methylamino)methyl)phenyl)acetate

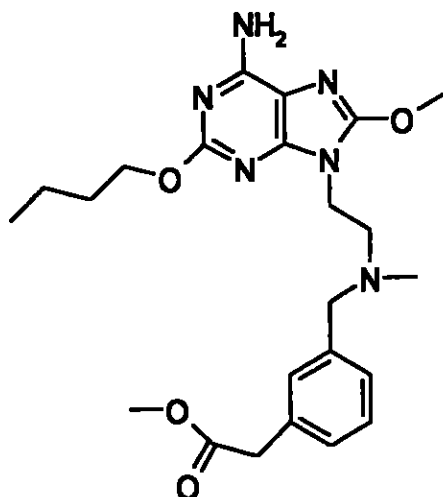


(i) Methyl 3-((methylamino)methyl)phenylacetate oxalate



To a 40% aqueous methylamine solution (10 ml) was added methyl
 5 [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (3g). The mixture was stirred for 0.5 hour,
 extracted with ethyl acetate, and concentrated under reduced pressure.
 The residue was dissolved in ethanol (100ml) and acetic acid (10ml). The
 resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour in the
 presence of a 10% palladium-carbon catalyst under hydrogen atmosphere,
 10 and then the catalyst was removed by filtration. The filtrate was
 concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned
 between 2N hydrochloric acid and ethyl acetate. After collecting the
 aqueous layer, it was made alkaline by potassium carbonate and extracted
 with ethyl acetate. The extract was dried and concentrated to give an and
 15 oil (1g). To the obtained oil in ethanol (5ml) was added oxalic acid (467mg)
 to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 1.3g (37%).
¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.41-7.28 (4H, m), 4.09 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.62 (3H,
 s), 2.54 (3H, s).

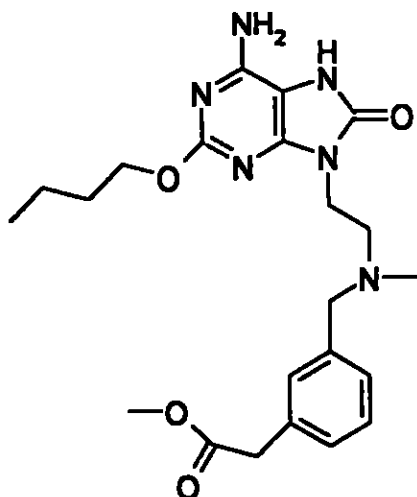
(ii) Methyl 3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-
 20 yl)ethyl](methylamino)methyl)phenyl)acetate



Using the compound obtained in the step (i) (500mg) and the compound obtained in Example 2-39 step (i) (300mg), the same manner as Example 2-46 step (ii) was conducted to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 130mg (33%); MS APCI+ve 457 (M+H).

¹H NMR δ (CD₃OD) 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, quintet), 1.44 (2H, sextet), 0.95 (3H, t).

(iii) Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](methyl)amino)methyl)phenyl)acetate



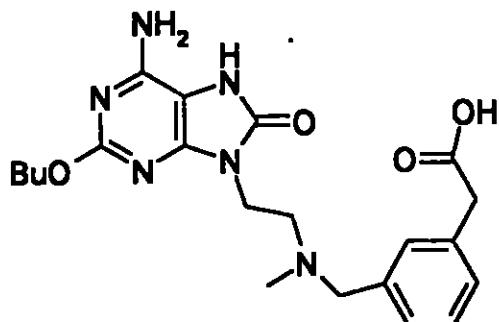
Using the compound obtained in the step (ii) (125mg), the same manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a cream colored solid. Yield: 85mg (97%); MS APCI+ve 443 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

Example 2-50

5 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](methyl)amino]methyl]phenyl)acetic acid

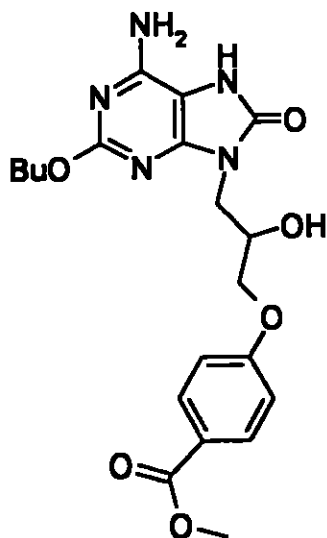


Using the compound obtained in Example 2-49 (60mg), the same manner to Example 2-12 was conducted to give the titled compound as a solid. Yield: 35mg (60%); mp 164-166°C, MS APCI-ve 427 (M-H).

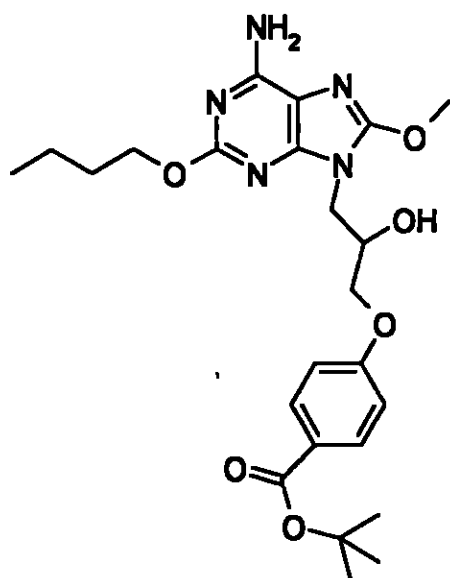
¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.90 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.45 (4H, d), 2.64 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.59 (2H, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

Example 2-51

15 Methyl 4-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-2-hydroxypropoxy]benzoate

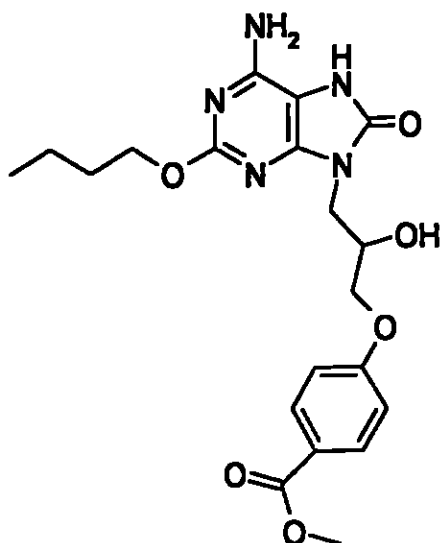


(i) *tert*-Butyl 4-[3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-hydroxypropoxy]benzoate



A suspension of the compound obtained in Example 2-1 step (v) (330mg), *tert*-butyl 4-(oxolan-2-ylmethoxy)benzoate (256mg) and potassium carbonate (365mg) in 2-methylpropane-2-ol (2.5ml) was heated at 50°C for 24 hours. The mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (ethyl acetate: isohexane, 8: 2) to give the titled compound as a colorless oil. Yield: 260mg (62%); Purity about 80%, MS APCI+ve 488 (M+H).

(ii) Methyl 4-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-yl)-2-hydroxypropoxy]benzoate



Using the compound obtained in the step (i) (260mg), the same

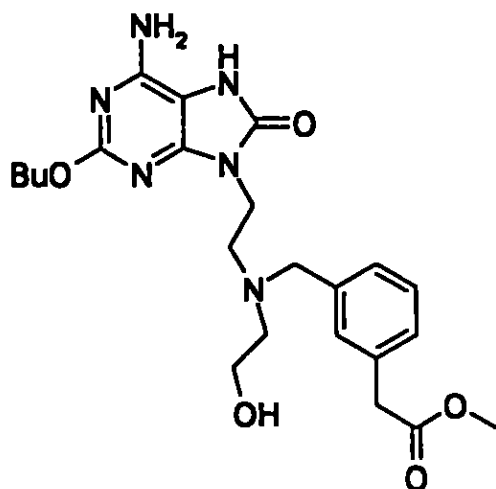
manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound, as a solid. Yield: 35mg (15%); MS APCI+ve 432 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

5

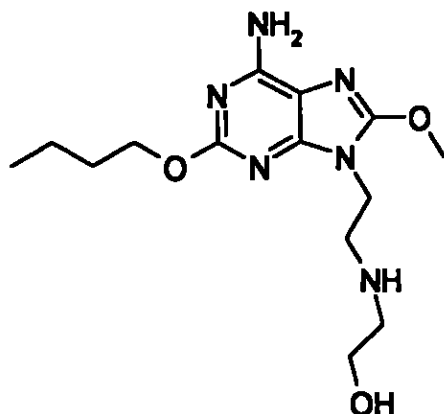
Example 2-52

Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



10

(i) 2-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-yl)ethyl]amino)ethanol



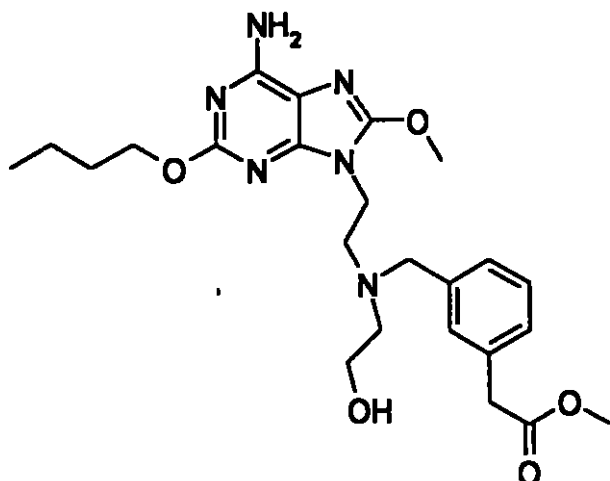
To the compound obtained by Example 2-39 step (i) (300mg) in acetonitrile (5ml) was added 2-aminoethanol (265mg) and heated at 70°C for 24 hours. The reaction mixture was purified by column chromatography (ethyl acetate: 7N ammonia-methanol 95: 5) to give the titled compound. Yield: 295mg (100%).

15

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, sextet), 0.96

(3H, t).

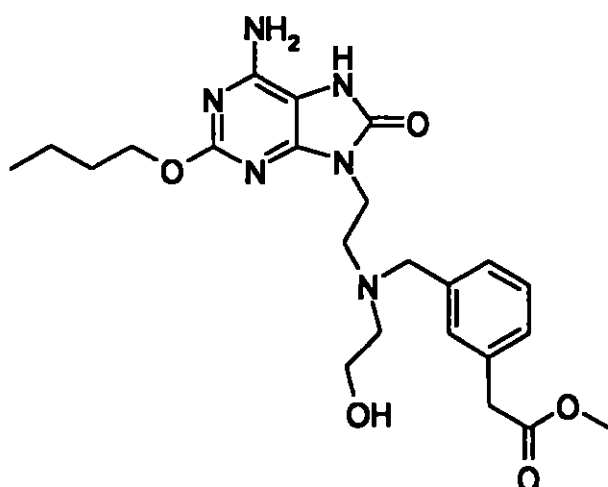
(ii) Methyl (3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl)(2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



A suspension of the compound obtained in the step (i) (270mg), methyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetate (245mg) and potassium carbonate (140mg) in acetonitrile (3ml) was stirred at room temperature for 24 hours. To the resultant was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (dichloromethane: 7N ammonia-methanol, 95:5) to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 170mg (42%); MS APCI+ve 487(M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.96 (3H, t).

(iii) Methyl (3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)(2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate

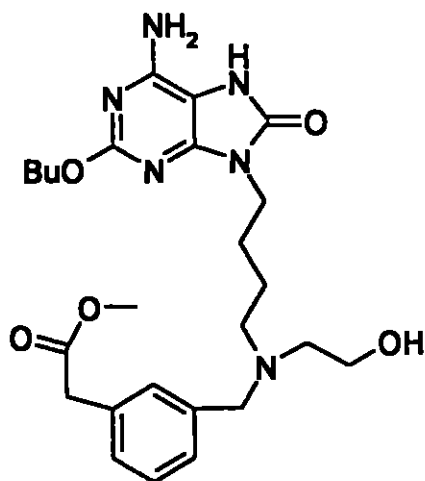


Using the compound obtained in the step (ii) (170mg), the same manner to Example 2-41 step (iii) was conducted to give the titled compound as a colorless solid. Yield: 150mg (91%); MS APCI+ 473 ve (M+H).

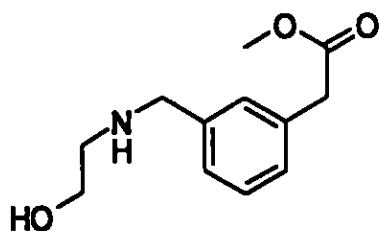
¹H NMR δ (DMSO d_6) 9.81 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.03-6.98 (3H, m), 6.36 (2H, s), 4.34 (1H, t), 4.05 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.39 (2H, q), 2.73 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.58 (2H, quintet), 1.35 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

Example 2-53

Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxyethyl)amino)methyl)phenyl)acetate



(i) Methyl (3-([2-(2-hydroxyethyl)amino]methyl)phenyl)acetate oxalate

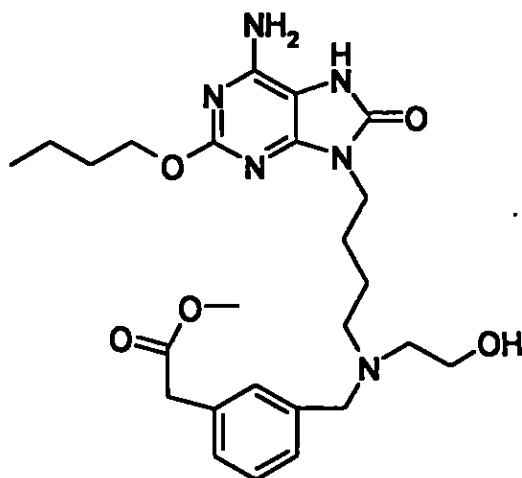


Using 2-aminoethanol (2.5ml), the same manner to Example 2-46 step (i) was conducted to give the titled compound as a colorless solid.

Yield: 250mg (39%).

5 ^1H NMR δ (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) Methyl (3-[[[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxyethyl)amino]methyl]phenyl)acetate fumarate



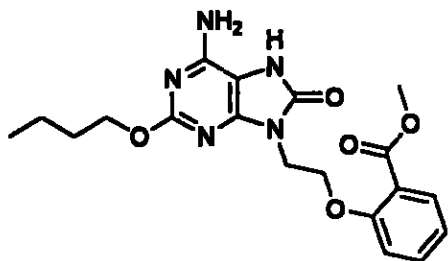
10 A suspension of the compound obtained in Example 2-13 step (i) (200mg), the compound obtained in the step (i) (170mg) and potassium carbonate (300mg) in dimethylformamide (5ml) was stirred at 70°C overnight, and to the resultant was added water. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer was dried and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (10ml) and 4N hydrochloric acid-dioxane (5ml) was added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours and concentrated under reduced pressure and purified by RPHPLC. Then the resultant was made into fumarate by using 1N fumaric acid in ethanol to give the titled compound. Yield: 19mg (6%); MS APCI+ 501ve (M+H).

20 ^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, quintet), 1.45-1.32 (4H, m), 0.90 (3H, t).

Example 3

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine



5

The titled compound was obtained by the same manner to Example

1.

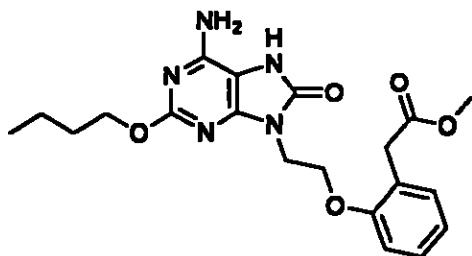
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.91 (1H, brs), 7.55 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.35 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.61 (3H, s), 1.64-1.58 (2H, m), 1.42-1.37 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

10

Example 4

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine

15



The titled compound was obtained by the same method as Example

1.

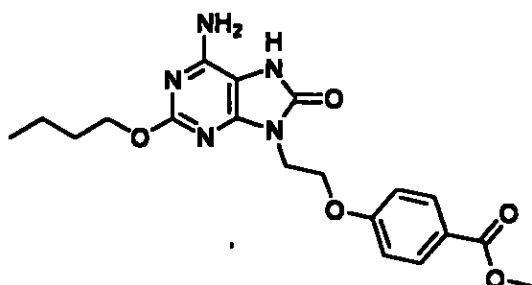
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.89 (1H, brs), 7.19 (1H, dt, J = 1.7, 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.5, 7.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.23 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.47 (2H, s), 3.46 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

20

Example 5

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine

25

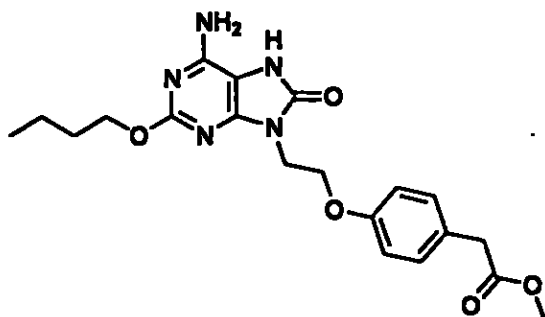


The titled compound was obtained by the same method as Example 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Example 6

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine

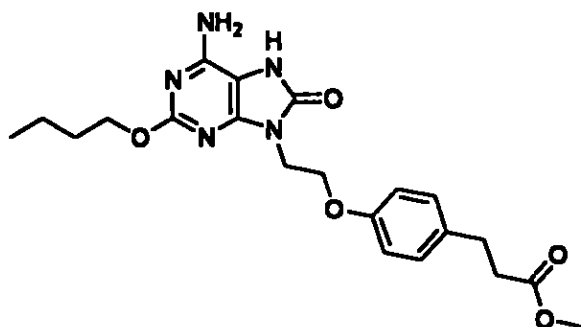


The titled compound was obtained by the same method as Example 1.

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).

Example 7

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-(2-methoxycarbonylethyl)phenoxy)ethyl]adenine

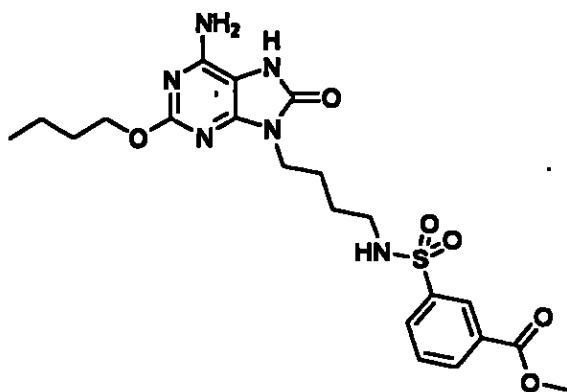


To 2-butoxy-8-bromo-9-[2-[4-(2-cyanoethyl)phenoxy]ethyl]adenine (948mg, 2.1mmol) obtained in Reference Example 16 were added water (20ml) and 5N potassium hydroxide (20ml) and the mixture was stirred at 95°C for 6 hours. The resultant was adjusted to pH 5 with concentrated hydrochloric acid, and then the precipitated solid was collected by filtration. Methanol (25ml) and sulfuric acid (400μl) were added thereto, followed by stirring at 90°C for 4 hours. The reaction solution was neutralized with saturated sodium hydrogencarbonate, and the precipitated solid was collected by filtration to give 750mg (1.7 mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 85%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Example 8

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine



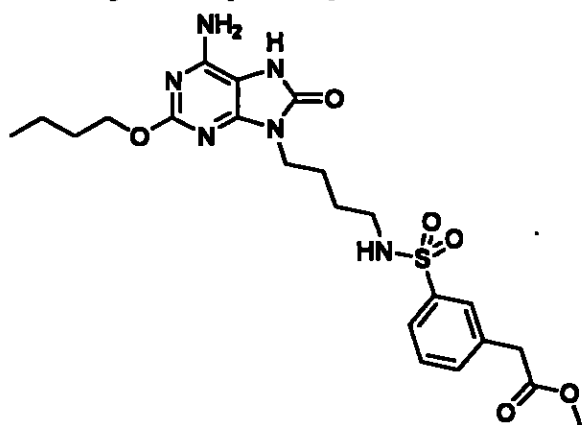
To 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine (64mg, 0.13mmol) obtained in Reference Example 22 were added methanol (10ml) and

sulfuric acid (300 μ l), and the mixture was stirred at 85°C for 3 hours. The mixture was neutralized with saturated sodium hydrogencarbonate, diluted with water and the precipitated solid was collected by filtration to give 54mg (0.11mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 87 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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, 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).

Example 9

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine



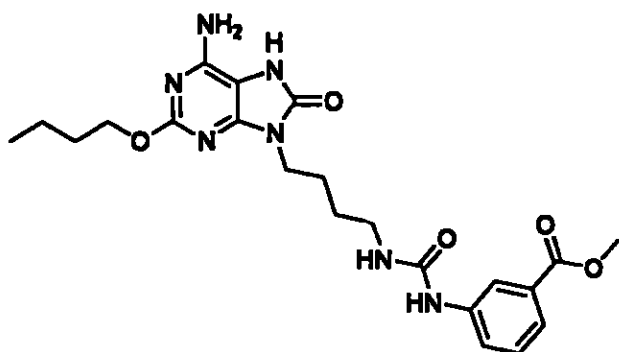
To 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine (100mg, 0.2mmol) obtained in Comparison Example 9 were added methanol (15ml) and sulfuric acid (200 μ l) and the mixture was stirred at 80°C for 3 hours. The mixture was and neutralized with an aqueous ammonium solution, and water was added thereto. Precipitated solid was collected by filtration to give 89 mg (0.2 mmol) of the titled compound, as a white solid. Yield: 91 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Example 10

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-

methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine



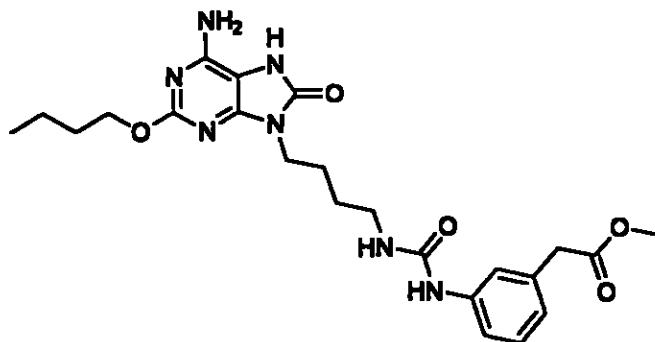
The titled compound was obtained by the same method as Example

8.

5 ¹H NMR (DMSO-d₆) 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 Example 11

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine



15 To a solution of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine (300mg, 0.66mmol) obtained in Reference Example 27 in chloroform (7ml) were added under ice-cooling triethylamine (1.08ml, 7.86mmol) and thionyl chloride (143μl, 3.94mmol), and the mixture was stirred for 5 minutes.

20 Saturated sodium hydrogencarbonate was added thereto, and the mixture was diluted with water and extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over

sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF 10ml, and sodium cyanide 96mg (2.0mmol) was added thereto at room temperature, followed by stirring at room temperature for 22 hours. To the reaction mixture was added saturated ammonium chloride, and the mixture was concentrated under reduced pressure. To the residue was added water and the mixture was extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. To the residue were added methanol (5ml) and 5N potassium hydroxide (5ml), followed by stirring at 90°C for 6.5 hours. The resultant was neutralized with concentrated hydrochloric acid and concentrated under reduced pressure. To the residues were added methanol (20ml) and the mixture was concentrated sulfuric acid (0.3ml), followed by stirring at 90°C for 2 hours. After cooling, the resultant was neutralized with an aqueous ammonium solution, and the precipitated solid was collected by filtration to give 140mg (0.29mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 44%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Example 12

Interferon inducing activity of rat spleen cells (in vitro)

Spleen was removed from CD(SD)IGS rat (male; 8-10 weeks old). A suspension of spleen cells of 1×10^7 cells/ml was prepared by using non serum MEN broth, and each 0.1 ml thereof was poured in a well of 96-well microplate. The test sample diluted with the broth (containing 0.2% DMSO) in each 0.1 ml was poured in the well and incubated in 5% CO₂ incubator at 37°C for 24 hours. The culture broth was centrifuged to give a supernatant of the incubation. The interferon activity in the supernatant of the broth was quantitatively measured by the partially-improved bioassay method described in A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7. Namely after mouse fibroblast L929 in 4×10^4 cells/50μl was cultured in a 96-well culture plate for 7 hour, thereto was added 50μl of the diluted culture supernatant and the mixture was further

5

cultured for 17 hours. After the cultured broth in each well was removed, each 100µl of vesicular stomatitis virus was added to each well and the effect of the cell denaturation 44 hours after the virus infection was confirmed by the neutral red stain. In Table 30, an interferon inducing activity (minimum effective concentration) on each compound was shown.

Table 30

Compound	Minimum effective concentration (nM)	Compound	Minimum effective concentration (nM)
Example 1	0.3	Comparison Example 1	10
Example 2	3	Comparison Example 2	30
Example 3	1	Comparison Example 3	100
Example 4	1	Comparison Example 4	100
Example 6	10	Comparison Example 6	100
Example 8	3	Comparison Example 8	100
Example 9	3	Comparison Example 9	300
Example 10	1	Comparison Example 10	300
Example 11	10	Comparison Example 11	100

Example 13

Metabolic stability test using human plasma

10

Plasma was prepared from fresh human blood and the test compound (containing 1% DMSO) of the final concentration of 1µM was added thereto.

15

After a metabolic reaction by plasma esterase was conducted at 37°C for 15 minutes, the test compound was extracted with ethyl acetate, and quantitatively analyzed by reverse phase HPLC. The metabolic stability of the test compound was shown by the residual amount (%) per the concentration of pre-metabolization as 100%. The result was shown in Table 31.

Table 31

Compound	Residual rate (%)
Example 2	1.4
Example 9	<1.0

Example 14

20

Metabolic stability test on rat liver S9

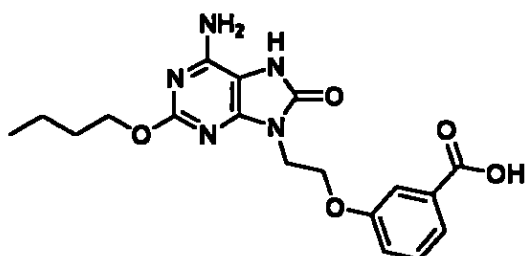
The reaction using liver S9 of rat was conducted on a 96-well plate

by using a screening robot by Tecan Company. S9 solution was prepared by adding 250mM Kpi (ph 7.4) 20ml and deionized water 20ml to 10 ml of liver S9 of rat, a Cofactor solution was prepared by dissolving NADPH 220mg in deionized water 40.5ml (Final 6mM), and IS (Internal Standard) solution was prepared by adding IS solution (1mM DMSO solution) 300µl to acetonitrile 30ml (100 times dilution). The test compound (1µM DMSO solution) was dissolved in an incubator at 37'C. After each 35µL was poured in a 96-well plate (24 samples/plate), plates (sample plates, 96-well plates for dilution, each Deep well plates for the reaction and the recovery, plates for extraction of a solid phase) and reagents (S9 solution, Cofactor solution, IS (Internal Standard) solution, Stop solution, acetonitrile for elution) were set to the specified position in the booth of the robot and the reaction started (the concentration of the test compounds was 1µM). Incubation was conducted under shaking at 37'C, the solid phase was extracted (at the same time, the internal standard for analysis was added). To the recovered samples 200µ L/well was added 50µL of acetonitrile per each well, and to 2 plates of FALCON Deep well were poured 100µL/well of the solution per well. By subjecting to the LC/MS analysis, the chromatography of the test compound and the internal standard were described and the peak area was calculated. And then, the stability (residual rate after reaction) was calculated. The result was shown in Table 32.

Table 32

Compound	Residual rate (%)
Example 1	0
Example 2	1
Example 3	0
Example 4	0
Example 5	0
Example 6	0
Example 7	0
Example 8	0
Example 9	0
Example 10	1

Comparison Example 1
Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine

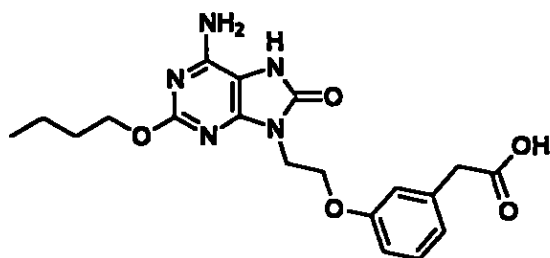


To 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine (50mg, 0.12mmol) obtained in Example 1 were added methanol (2.5ml) and 2.5N potassium hydroxide (5 ml), and the mixture was stirred at 85°C for 4.5 hours. After cooling, water was added and the resultant was made to pH 5 by concentrated hydrochloric acid. The precipitated crystal was collected by filtration to give 49mg (0.12mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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), 1.65-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Comparison Example 2

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)



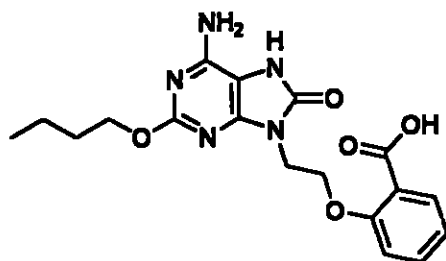
From 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine 15mg (0.04 mmol) obtained in Example 2, 10mg (0.03mmol) of the titled compound was obtained as a white solid by the same method as Comparison Example 1. Yield: 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Comparison Example 3

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(2-

methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine



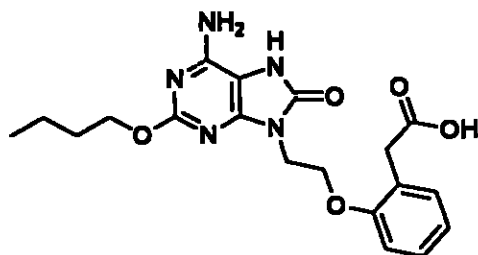
The titled compound was obtained by the same method as

Comparison Example 1.

5 ^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).

10 Comparison Example 4

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(2-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine



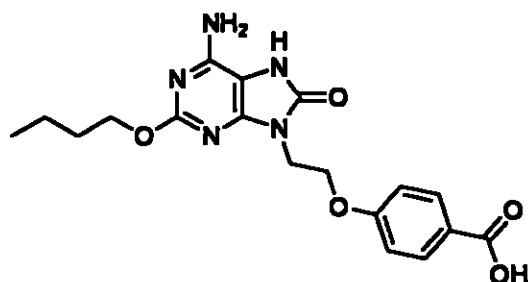
The titled compound was obtained by the same method as

15 Comparison Example 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).

20 Comparison Example 5

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine



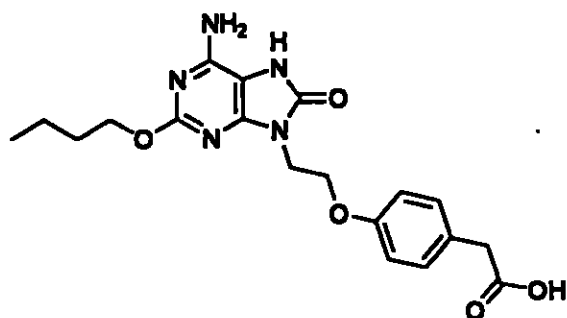
The titled compound was obtained by the same method as

Comparison Example 1.

5 ^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).

Comparison Example 6

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine



10

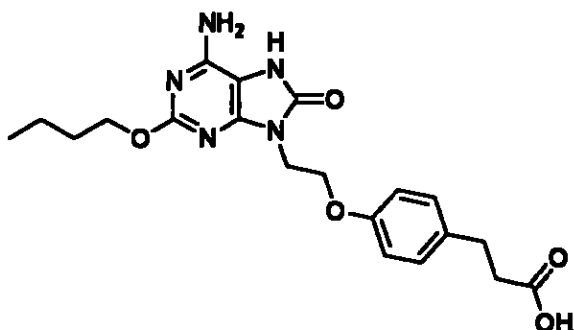
The titled compound was obtained by the same method as

Comparison Example 1.

15 ^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).

Comparison Example 7

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[2-(4-(2-hydroxycarbonyl)ethyl)phenoxy]ethyladenine

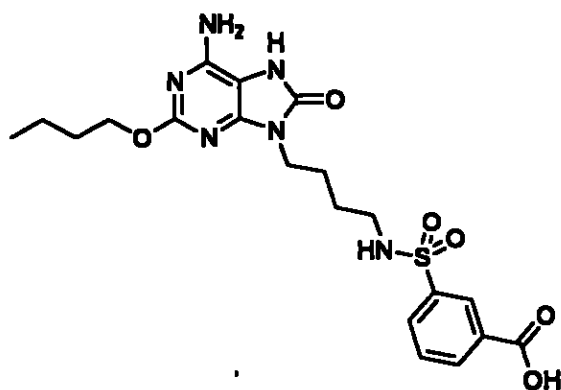


The titled compound was obtained by the same method as Comparison Example 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (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).

Comparison Example 8

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenyl)sulfonamide]butyladenine

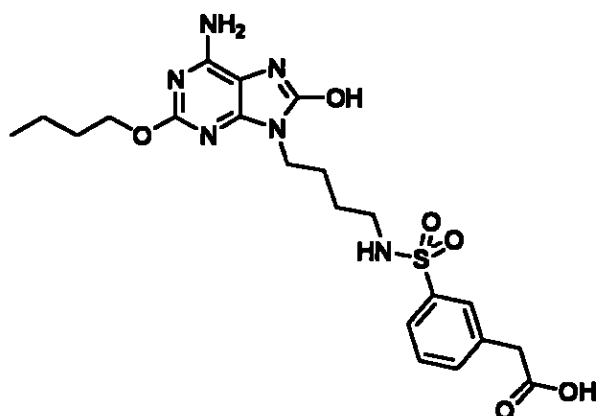


The titled compound was obtained by the same method as Comparison Example 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.59 (1H, br), 10.06 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, J = 1.4, 1.7 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 1.3, 1.4, 7.9 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 1.3, 1.7, 7.9 Hz), 7.71 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.63-1.58 (4H, m), 1.38-1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Comparison Example 9

Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl)sulfonamide]butyladenine

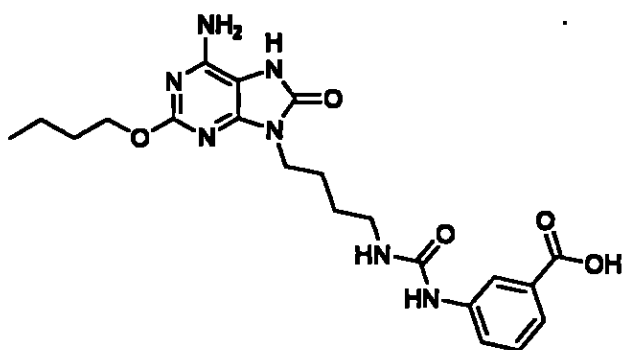


To 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-cyanomethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine (190mg, 0.4mmol) obtained in Reference Example 25 were added methanol (3ml) and 3.7N potassium hydroxide (3ml) and the mixture was stirred at 90 °C for 3 hours. The resultant was adjusted to pH 5 by 1N hydrochloric acid, and the precipitated solid was collected by filtration. The obtained solid was dissolved in 1N sodium hydroxide and washed with chloroform. The aqueous layer was adjusted to pH 5 with 1N aqueous hydrochloric acid solution, and the precipitated solid was collected by filtration to give 145 mg (0.3mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 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).

Comparison Example 10

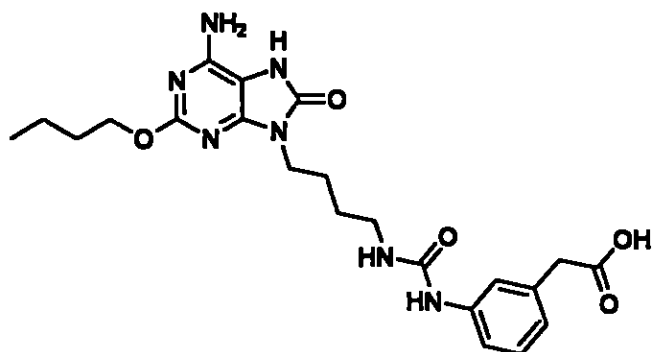
Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine



The titled compound was obtained by the same method as

Comparison Example 1.

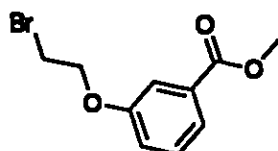
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.82(1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 1.5, 2.2 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 1.0, 1.5, 7.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 6.41 (2H, brs), 6.16 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2H, 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).

Comparison Example 11**Synthesis of 2-butoxy-8-oxo-9-[4-(3-****hydroxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine**

The titled compound was obtained by the same method as

Comparison Example 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.29 (1H, br), 9.90 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.28 (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).

Reference Example 1**Synthesis of methyl 3-(2-bromoethoxy)benzoate**

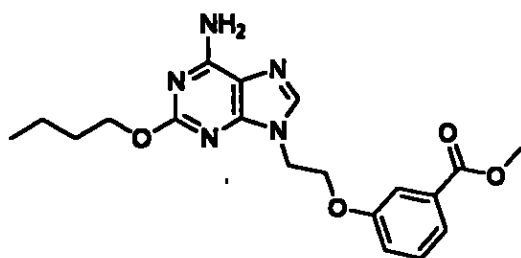
To a solution of methyl 3-hydroxybenzoate (2.00 g, 13.1mmol) in acetone (50ml) were added potassium carbonate (3.18 g, 23.0mmol) and 1,2-dibromoethane (6.4 ml, 74.1 mmol) and the mixture was stirred at 85°C for 24 hours. After cooling, the resultant was concentrated under reduced pressure. To the residue was added 75ml of water and the

mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution, water and saturated brine in this order, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 1.79g (6.9mmol) of the titled compound as an yellow oil. Yield: 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).

Reference Example 2

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine

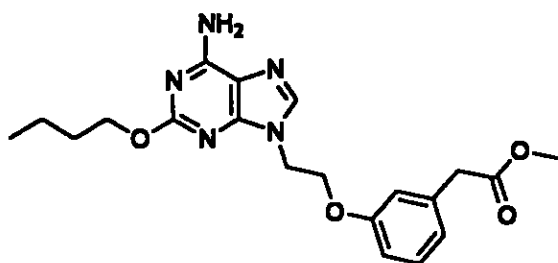


To 2-butoxyadenine (727mg, 3.5 mmol) and potassium carbonate (727mg, 5.3mmol) was added DMF (35ml), and the mixture was stirred at 70°C for 2 hours. Then a solution of methyl 3-(2-bromoethoxy) benzoate obtained in Reference Example 1 (1.0g, 3.9mmol) in DMF (2ml) was added thereto under ice-cooling, followed by stirring at room temperature for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and to the residue was added water. The mixture was neutralized with concentrated hydrochloric acid and extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give, as white crystal, 1.1g (2.9mmol) of the titled compound. Yield: 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).

Reference Example 3

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]-adenine



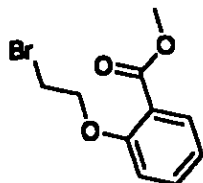
To a suspension of lithium aluminum hydride (150mg, 4.0mmol) in THF (15 ml) was added a solution of 2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine (540mg, 1.4mmol) obtained in Reference Example 2 in THF (5ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 1N Aqueous sodium hydroxide solution was added thereto, followed by filtration through celite pad and concentration under reduced pressure. The residue was dissolved in chloroform (10ml), and thionyl chloride (336 μ l, 4.62mmol) was added thereto at room temperature, followed by stirring at 60°C for 10 minutes. To the reaction mixture was added 1N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was diluted with water and extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give chloromethyl product as a pale yellow crystal, 380mg. To a solution of the chloromethyl product (380mg) in DMF (10ml) was added sodium cyanide (99 mg, 2.02 mmol) at room temperature, followed by stirring at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added saturated ammonium chloride and the mixture was concentrated under reduced pressure. To the residue was added water and the mixture was extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. To the residue were added methanol (7ml) and 5N aqueous potassium hydroxide solution (7 ml) and the mixture was stirred at 95°C for 3.5 hours. The reaction solution was neutralized with concentrated hydrochloric acid, and concentrated under reduced pressure. Methanol (20ml) and concentrated sulfuric acid (0.3 ml) were added thereto, followed by stirring at 90°C for 3.5 hours. After cooling, the resultant was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added water. The solution was extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium

sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 160mg (0.40mmol) of the titled compound as a pale yellow oil. Yield: 29%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 4

Synthesis of methyl 2-(2-bromoethoxy)benzoate



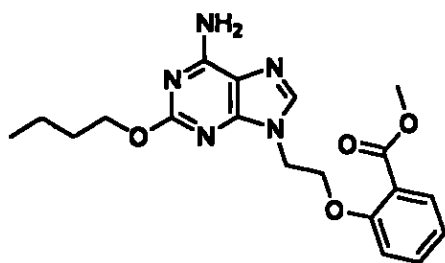
The titled compound was obtained by the same method as

Reference Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) 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, 0.6, 8.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.5 Hz).

Reference Example 5

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine



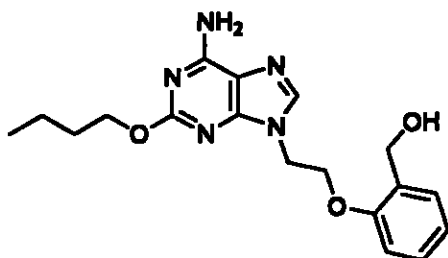
The titled compound was obtained by the same method as

Reference Example 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 6

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethyl]adenine

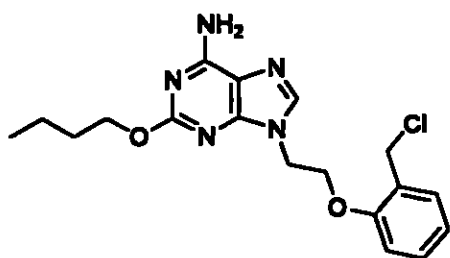


To a suspension of lithium aluminum hydride (74 mg, 1.9 mmol) in THF (10 ml) was added a solution of 2-butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine (500mg, 1.4mmol) obtained by
5 Reference Example 5 in THF (2ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 1N Aqueous sodium hydroxide solution was added thereto, followed by filtration through celite pad, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give 500 mg (1.4 mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 99 %.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

15 Reference Example 7

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(2-chloromethylphenoxy)ethyl]adenine



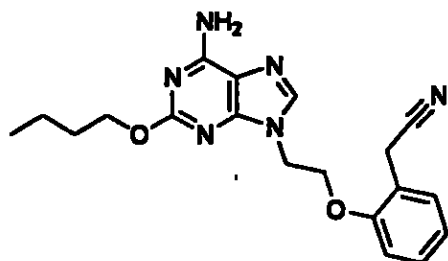
To a solution of 2-butoxy-9-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethyl]adenine (500mg, 1.4mmol) obtained in
20 Reference Example 6 in chloroform (10ml) was added thionyl chloride (510μl, 7.0mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 60°C for 1 hour. 1N Aqueous sodium hydroxide solution was added to the resultant, followed by dilution with water and extraction with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated
25 brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 529mg (1.3mmol) of the titled compound as a pale yellow solid.

Yield: 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).

Reference Example 8

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(2-cyanomethylphenoxy)ethyl]adenine

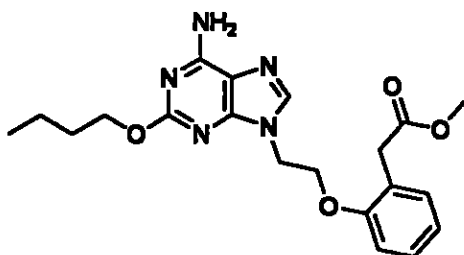


To a solution of 2-butoxy-9-[2-(2-chloromethylphenoxy)ethyl]adenine (529mg, 1.3mmol) obtained in Reference Example 7 in DMF (14ml) was added sodium cyanide (207mg, 4.2mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Saturated ammonium chloride was added thereto and concentrated under reduced pressure. To the residue was added water and the solution was extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and an aqueous saline solution, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 436mg (1.2 mmol) of the titled compound as pale a yellow solid. Yield: 84%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 9

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine

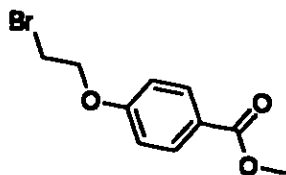


To 2-butoxy-9-[2-(2-cyanomethylphenoxy)ethyl]adenine (436mg, 1.2mmol) obtained in Reference Example 8 were added methanol (12ml) and 5N aqueous potassium hydroxide solution (12ml), and the mixture was heated at 95°C for 6.5 hours. The reaction solution was neutralized with concentrated hydrochloric acid and the precipitated solid was collected by filtration. Methanol (15ml) and concentrated sulfuric acid (0.3ml) were added thereto and the mixture was stirred at 75°C for 5 hours. After cooling, the resultant was neutralized with saturated sodium hydrogencarbonate solution, and methanol was removed by distillation. The precipitated solid was collected by filtration to give 384mg (1.0mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 81%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 10

Synthesis of methyl 4-(2-bromoethoxy)benzoate

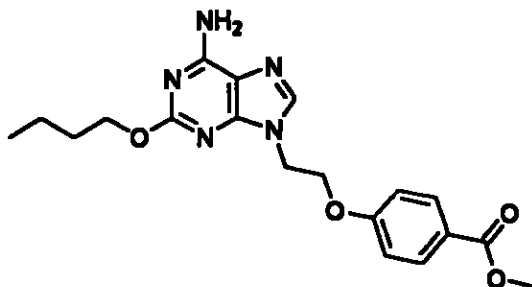


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Reference Example 11

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine

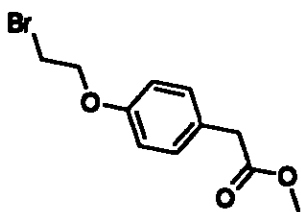


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 12

Synthesis of methyl 4-(2-bromoethoxy)phenylacetate

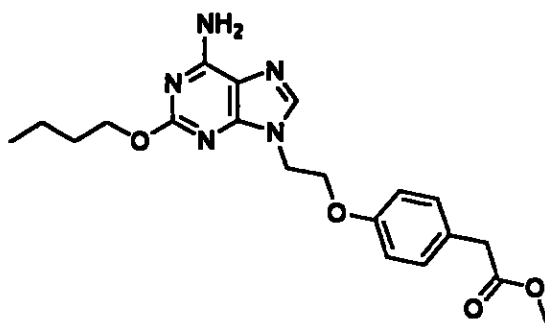


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Reference Example 13

Synthesis of 2-butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine



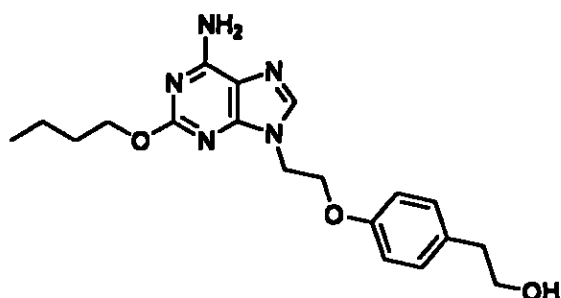
The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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 (2H, 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).

Reference Example 14

5 Synthesis of 2-butoxy-9-{2-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]ethyl}adenine



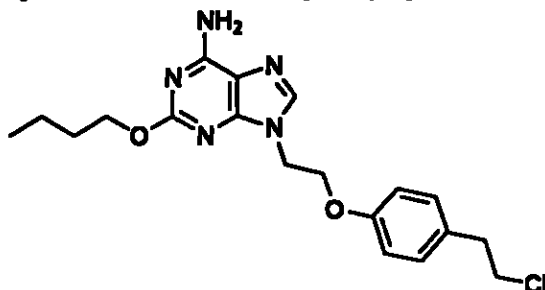
The titled compound was obtained by the same method as

Reference Example 6.

10 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).

Reference Example 15

15 Synthesis of 2-butoxy-9-{2-[4-(2-chloroethyl)phenoxy]ethyl}adenine



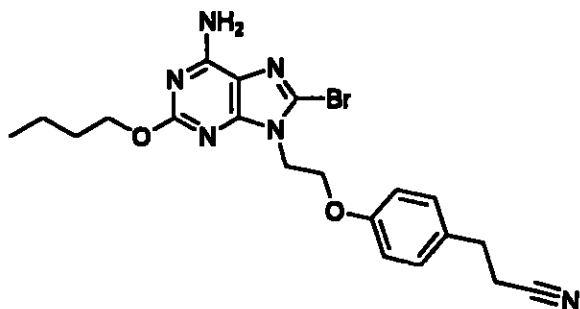
The titled compound was obtained by the same method as

Reference Example 7.

20 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).

Reference Example 16

25 Synthesis of 2-butoxy-8-bromo-9-{2-[4-(2-cyanoethyl)phenoxy]ethyl}adenine

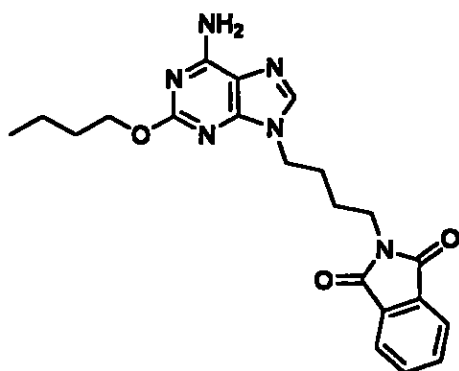


To a solution of 2-butoxy-9-(2-[4-(2-chloroethyl)phenoxy]ethyl)adenine (985mg, 2.6mmol) obtained in Reference Example 15 in DMF (20ml) was added sodium cyanide (3085mg, 7.9mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours and at 50°C for 2 hours. 1N Hydrochloric acid was added to the resultant and the mixture was concentrated under reduced pressure. To the residue was added water and the mixture was extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a cyano product. To a solution of the obtained cyano product in chloroform (25ml) were added sodium acetate (653mg, 3.6mmol) and bromine (180μl, 3.6mmol) under ice-cooling, followed by stirring at room temperature for 3 hours. Saturated sodium hydrogencarbonate and saturated sodium thiosulfate were added to the resultant, followed by stirring for 10 minutes. The reaction solution was diluted with water and extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting crude crystal was recrystallized from methanol to give 948mg (2.1mmol) of the titled compound as a pale yellowish white solid. Yield: 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).

Reference Example 17

Synthesis of 2-butoxy-9-(4-phthalimidobutyl)adenine

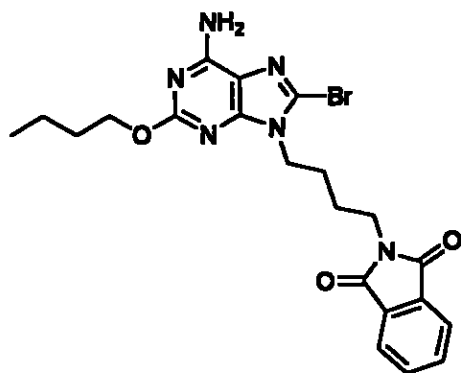


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 18

Synthesis of (2-butoxy-8-bromo-9-(4-phthalimidobutyl)adenine



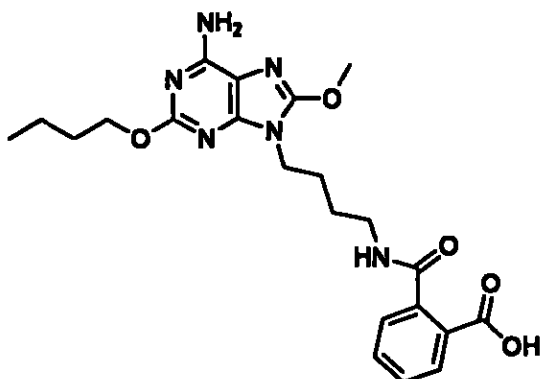
To a solution of 2-butoxy-9-(4-phthalimide butyl)adenine (500mg, 1.2mmol) obtained in Reference Example 17 in chloroform (13ml) were added sodium acetate (334mg, 1.8mmol) and bromine (92μl, 1.8mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 2 hours. Saturated sodium hydrogencarbonate and saturated sodium thiosulfate were added to the resultant, followed by stirring for 10 minutes. The reaction solution was diluted with water and extracted with chloroform (methanol 5%). The organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give, as a pale yellow solid, 575mg (1.2mmol) of the titled compound. Yield: 96%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 19

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(2-hydroxycarbonylbenzamide)butyl]adenine

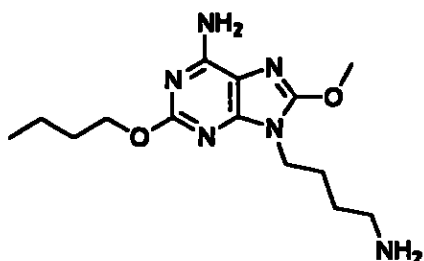


To 2-butoxy-8-bromo-9-(4-phthalimidebutyl)adenine (258mg, 0.53mmol) obtained in Reference Example 18 were added methanol (3ml) and 3N potassium hydroxide (3ml) and the mixture was stirred at 90°C for 4 hour. The resultant was adjusted to pH 5 by concentrated hydrochloric acid and the precipitated solid was collected by filtration to give 230mg (0.51mmol) of the titled compound as a pale yellow solid. Yield: 95%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 20

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-(4-aminobutyl)adenine



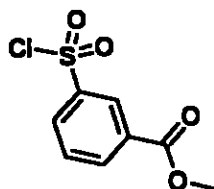
To a solution of 2-butoxy-8-methoxy-9-(4-(2-hydroxycarbonylbenzamide)butyl)adenine (682mg, 1.5mmol) obtained in Reference Example 19 in ethanol (20ml) was added hydrazine (3ml) and the mixture was stirred at 90°C for 4.5 hours. After cooling, the resultant was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure, followed by addition of water and extraction with chloroform (methanol 5 %). The

organic layer was washed with water and saturated brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 461mg (1.5mmol) of the titled compound as a pale yellow solid. Yield: 99%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 21

Synthesis of 3-methoxycarbonylbenzenesulfonyl chloride

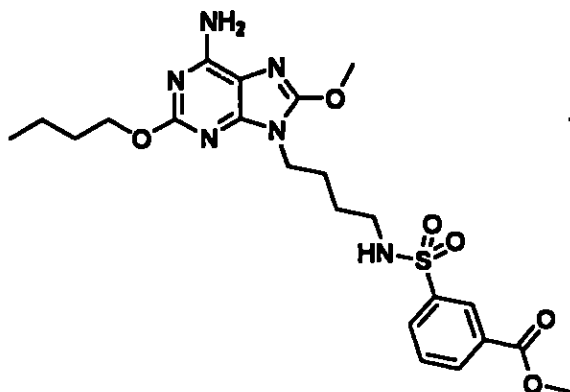


To a solution of 3-chlorocarbonylbenzenesulfonyl chloride (5.0g, 21mmol) in THF (100ml) was added methanol 1.7ml (42mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 13 hours. After the reaction was completed, the resultant was concentrated under reduced pressure to give 5.14g (21mmol) of the titled compound as a pale purple solid. Yield: 100 %.

¹H NMR (CDCl₃) 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).

Reference Example 22

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine



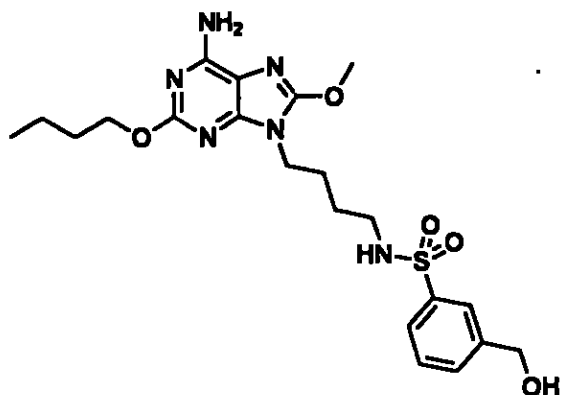
To a solution of 2-butoxy-8-methoxy-9-(4-aminobutyl)adenine (440mg, 1.4mmol) obtained in Reference Example 20 in THF (20ml) were

added 3-chlorocarbonylbenzenesulfonyl chloride (502mg, 2.1mmol) obtained in Reference Example 22 and triethylamine (312μl, 2.3mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hour. To the resultant was added water, and the mixture was concentrated under reduced pressure and purification by silica gel column chromatography to give 724mg (1.4mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 100 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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), 4.02 (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).

Reference Example 23

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine

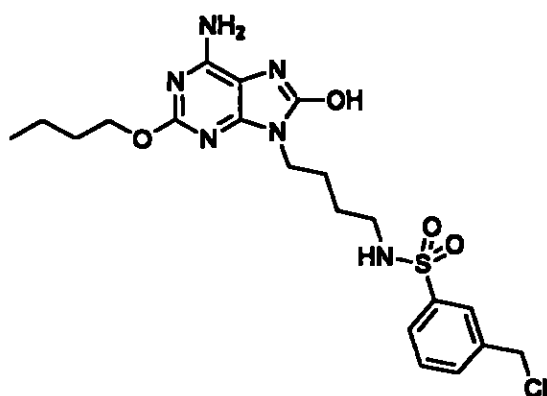


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 6.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 24

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-chloromethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine

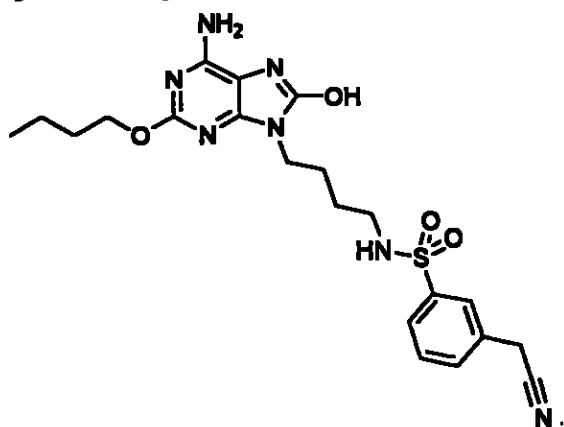


The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 7.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 25

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-cyanomethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine



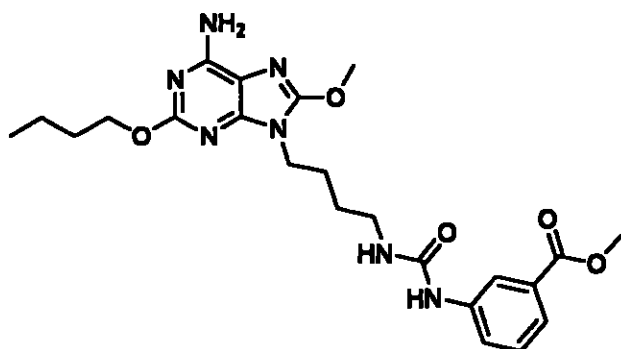
The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 8.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Reference Example 26

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylamino-

carbonylamino)butyl]adenine

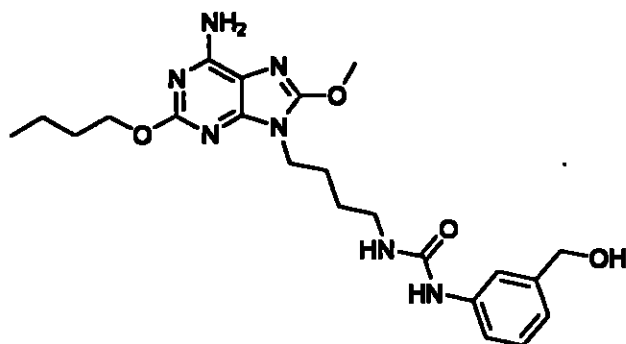


To a solution of 2-butoxy-8-methoxy-9-(4-aminobutyl)adenine solution (1143mg, 3.71mmol) obtained in Reference Example 20 in THF (37ml) was added 3-methoxycarbonylphenyl isocyanate (689mg, 3.9mmol) under ice-cooling and the mixture was stirred for 5 minutes. The precipitated solid was collected by filtration to give 1550mg (2.4mmol) of the titled compound as a white solid. Yield: 86 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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), 4.05 (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).

Reference Example 27

Synthesis of 2-butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine



The titled compound was obtained by the same method as Reference Example 6.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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), 4.05 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.09 (2H, dt, J = 5.7, 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).

5 A example of a pharmaceutical preparation

There was prepared an aerosol containing per 1 g of the aerosol, the compound of Example 9 (0.641mg, 0.06%), ethanol (26.816mg, 2.68%) and 1,1,1,2-tetrafluoroethane (972.543mg, 97.25%).

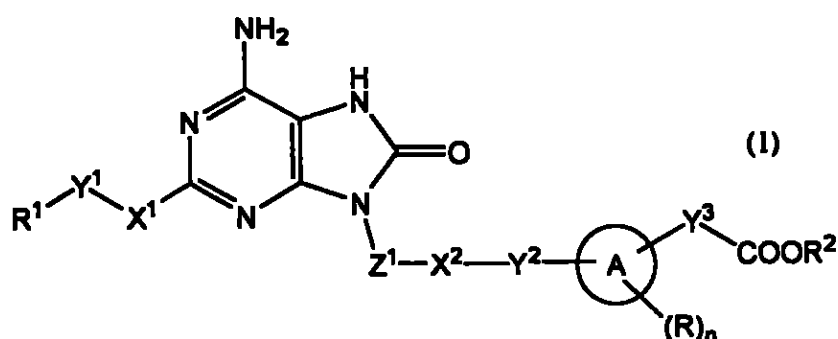
10 INDUSTRIAL APPLICABILITY

By the present invention, it has become possible to provide an 8-oxoadenine compound effective as a therapeutic or prophylactic agent for diseases including allergic diseases such as asthma and atopic dermatitis, viral diseases such as herpes and cancers. Further, in a case where the compound of the present invention is externally applied (topical administration) in a form of spray, etc., systemic adverse effects caused by an interferon inducing activity is suppressed and the strong effect is exhibited in the applied region.

15

CLAIMS

1. An 8-oxoadenine compound shown by the formula (1):



5 wherein ring A represents a 6-10 membered aromatic carbocyclic ring or a 5-10 membered heteroaromatic ring;

R represents a halogen atom, an alkyl group, a hydroxyalkyl group, a haloalkyl group, an alkoxy group, a hydroxyalkoxy group, a haloalkoxy group, amino group, an alkylamino group, a dialkylamino group, or a
10 cyclic amino group;

n represents an integer of 0-2, and when n is 2, the Rs may be the same or different;

Z¹ represents a substituted or unsubstituted alkylene group or a substituted or unsubstituted cycloalkylene group;

15 X² represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ or NR⁵CSNR⁶ (in which R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, and a substituted or unsubstituted cycloalkyl group);

Y¹, Y² and Y³ represent each independently a single bond or an alkylene
20 group;

X¹ represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁴ (wherein R⁴ is hydrogen atom or an alkyl group) or a single bond;

R² represents hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, a substituted or unsubstituted alkenyl group, a substituted or
25 unsubstituted alkynyl group or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group; and

R¹ represents hydrogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, an alkoxycarbonyl group, a haloalkyl group, a haloalkoxy group, a substituted or unsubstituted aryl group, a substituted or unsubstituted heteroaryl

group or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group,
or its pharmaceutically acceptable salt.

2. The 8-oxoadenine compound according to claim 1, wherein ring A
represents a 6-10 membered aromatic carbocyclic ring, or a 5-10

5 membered heteroaromatic ring containing 1-4 hetero atoms selected from
0-4 nitrogen atoms, 0-2 oxygen atoms and 0-2 sulfur atoms;

R represents a halogen atom, an alkyl group of 1-6 carbons, a hydroxyalkyl
group of 1-6 carbons, a haloalkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of
1-6 carbons, a hydroxyalkoxy group of 1-6 carbons, a haloalkoxy group of
10 1-6 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons, a
dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, and a
cyclic amino group;

n is an integer of 0-2, and when n is 2, Rs may be the same or different;

15 Z¹ represents an alkylene group of 1-6 carbons or a cycloalkylene group of
3-8 carbons, which is optionally substituted by hydroxy group;

X² represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO,
SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ or NR⁵CSNR⁶ (in which R⁵ and R⁶ are
independently hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group
of 1-6 carbons, and a substituted or unsubstituted cycloalkyl group of 3-8

20 carbons, wherein the substituents of the alkyl group or cycloalkyl group
are selected from a halogen atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6
carbons, carboxy group, an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons,
carbamoyl group, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons, an
dialkylamino group in which each alkyl moiety has 1-6 carbons, a cyclic
25 amino group, carboxy group and tetrazolyl group which may be substituted
by an alkyl group of 1-6 carbons.);

Y¹, Y² and Y³ represent each independently a single bond or an alkylene
group of 1-6 carbons;

30 X¹ represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁴ (wherein R⁴ represents
hydrogen atom or an alkyl group) or a single bond;

R² represents a substituted or unsubstituted alkyl group of 1-6 carbons, a
substituted or unsubstituted alkenyl group of 2-6 carbons, a substituted
or unsubstituted alkynyl group of 2-6 carbons or a substituted or
unsubstituted cycloalkyl group of 3-8 carbons (wherein the substituent in
35 the alkyl group, alkenyl group and alkynyl group is selected from a halogen
atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6 carbons, an acyloxy group of

2-10 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons, a dialkylamino group in which the each alkyl moiety has 1-6 carbons, and a cyclic amino group); and

R^1 represents hydrogen atom, hydroxy group, an alkoxy group of 1-6 carbons, an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, a haloalkyl group of 1-6 carbons, a haloalkoxy group of 1-6 carbons, a substituted or unsubstituted aryl group of 6-10 carbons, a substituted or unsubstituted 5-10 membered heteroaryl group containing 1-4 hetero atoms selected from 0-4 nitrogen atoms, 0-2 oxygen atoms and 0-2 sulfur atoms, or a substituted or unsubstituted cycloalkyl group of 3-8 carbons;

and the said substituent in the aryl group, the heteroaryl group and the cycloalkyl group is selected from a halogen atom, hydroxy group, an alkyl group of 1-6 carbons, a haloalkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of 1-6 carbons, a haloalkoxy group of 1-6 carbons, an alkylcarbonyl group of 2-5 carbons, amino group, an alkylamino group of 1-6 carbons and a dialkylamino group (wherein the each alkyl group has 1-6 carbons), and the said cyclic amino group represents a 4-7 membered saturated cyclic amino group containing 1-2 hetero atoms selected from 1-2 nitrogen atoms, 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom, which may be substituted with a halogen atom, hydroxy group, oxo group, an alkyl group of 1-6 carbons, an alkoxy group of 1-6 carbons, an alkylcarbonyl group of 2-5 carbons or an alkoxycarbonyl group of 2-5 carbons, in the formula (1) of the claim 1,

or its pharmaceutically acceptable salt.

3. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to claim 1 or 2, wherein X^2 in the formula (1) of the claim 1 is oxygen atom, sulfur atom, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 or NR^5CONR^6 .

4. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1-3, wherein Y^3 in the formula (1) of the claim 1 is a single bond, methylene or ethylene.

5. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1 to 4, wherein Z^1 in the formula (1) of the claim 1 is a straight chained alkylene group of 1-6 carbons which may be substituted with hydroxy group.

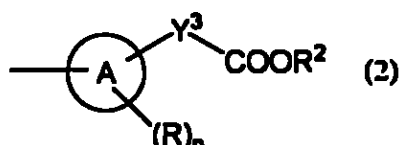
6. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1-5, wherein X^1 in the formula (1) of the

calim 1 is oxygen atom or sulfur atom.

7. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1-6, wherein Y^1 in the formula (1) of the calim 1 is a single bond or an alkylene group of 1-6 carbons.

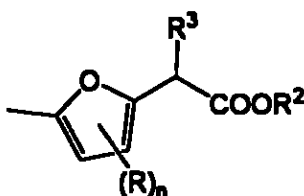
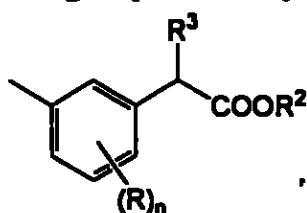
5 8. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1-7, wherein R^1 in the formula (1) of the calim 1 is hydrogen atom, an alkoxycarbonyl group, hydroxy group, or an alkoxy group.

10 9. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to any of claims 1-8, wherein a group shown by the formula (2) in the formula (1) of the calim 1:



(wherein ring A, R, n, Y^3 and R^2 have the same meaning as in the formula (1))

15 is a group shown by the formula (3) or the formula (4):



(wherein R, n and R^2 have the same meaning as in the formula (1), and R^3 is hydrogen atom or an alkyl group).

20 10. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to claim 9, wherein R^2 is methyl group or an alkyl group of 2-6 carbons substituted by a dialkylamino group or a cyclic amino group.

11. The 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt according to claim 9 or 10, wherein R^3 is hydrogen atom.

25 12. A pharmaceutical composition comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 as an active ingredient.

13. An immuno-modulator comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 as an

active ingredient.

14. A therapeutic or prophylactic agent for viral diseases, cancers or allergic diseases comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 as an active ingredient.

15. A medicament for topical administration comprising the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 as an active ingredient.

16. A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 as a medicament.

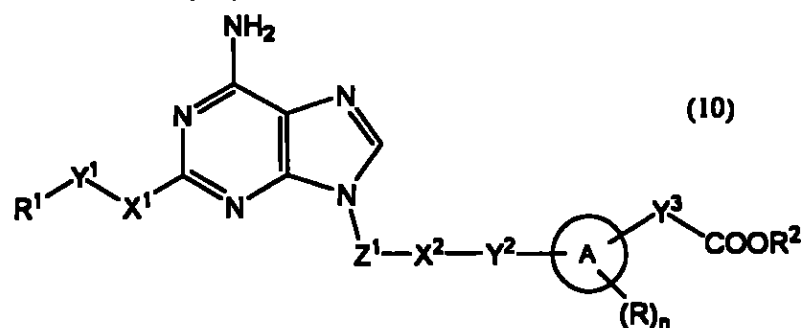
17. A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 for manufacturing an immuno-modulator.

18. A use of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11 for manufacturing a therapeutic or prophylactic agent for viral diseases, cancers and allergic diseases.

19. A method for modulating immune response which comprises administering to a patient, an effective amount of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11.

20. A method for treating or preventing viral diseases, cancers and allergic diseases which comprises administering to a patient, an effective amount of the 8-oxoadenine compound or its pharmaceutically acceptable salt as claimed in any of claims 1-11.

21. A process for preparing the 8-oxoadenine compound as claimed in any of claims 1-11 which comprises brominating a compound shown by the formula (10):

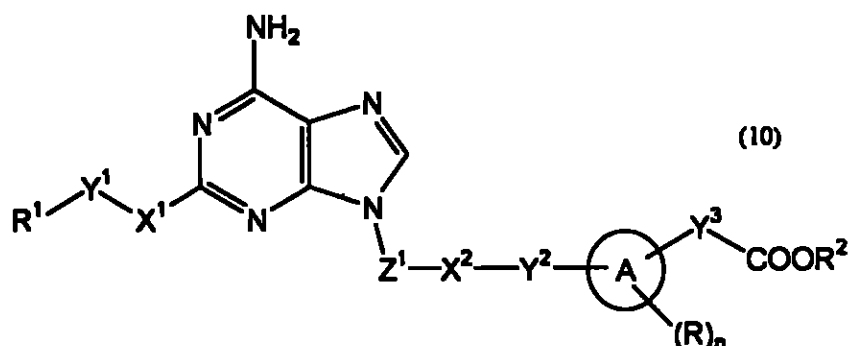


wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same

defined in the claim 1,

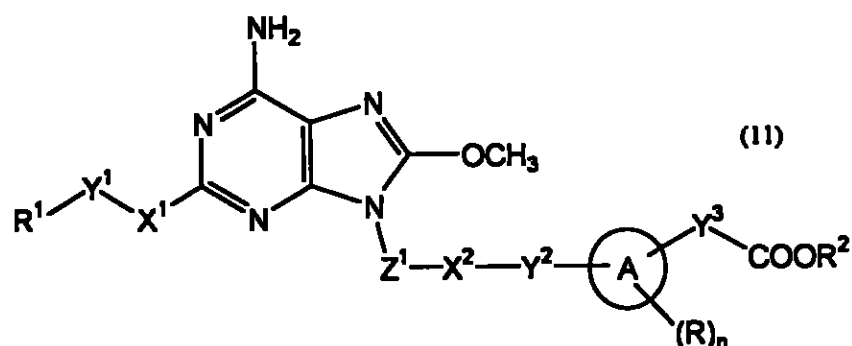
reacting the resultant with a metal alkoxide and then hydrolyzing, or hydrolyzing the resultant.

22. A compound shown by the formula (10):



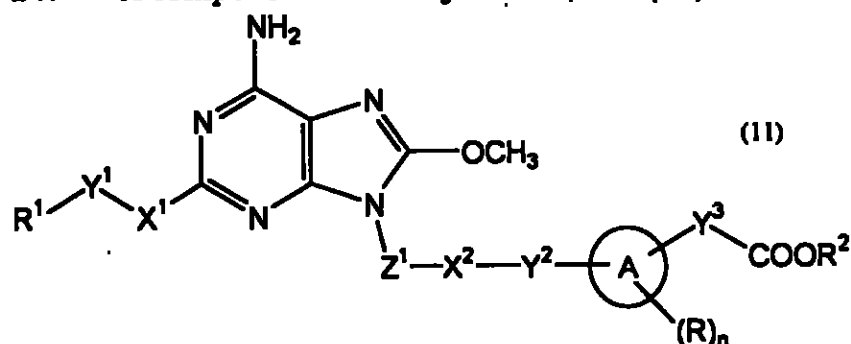
wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the claim 1.

23. A process for preparing the 8-oxoadenine compound as described in any of claim 1-11 which comprises deprotecting a compound shown by the formula (11):



wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same defined in the claim 1.

24. A compound shown by the formula (11):



wherein ring A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ and Z¹ are the same

defined in the claim 1.

25. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of the following compounds:

- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 5 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
- 10 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-[4-(2-methoxycarbonylethyl)phenoxy]ethyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,
- 15 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine,
- 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine,
- Methyl [3-(((2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl]acetate,
- 20 [3-(((2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl]acetic acid,
- Methyl 3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate,
- 25 3-(((3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoic acid,
- Methyl 4-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoate,
- 4-(((3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl)amino)methyl)benzoic acid,
- 30 Methyl (3-(((3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-9H-purin-9-yl)propyl)(2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl)acetate,
- Methyl [3-(((4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl)amino)methyl)phenyl]acetate,
- 35 Ethyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate,

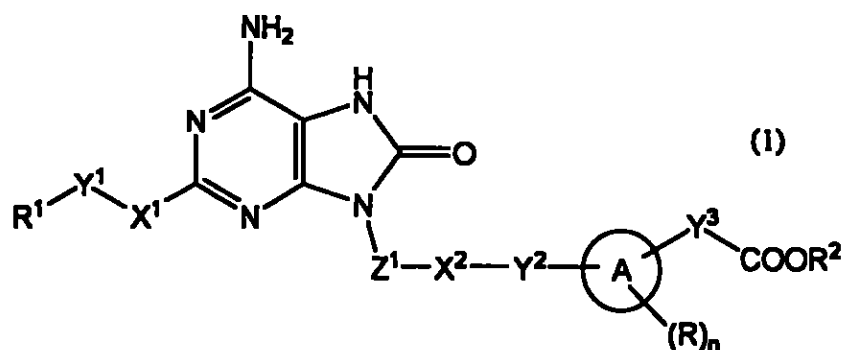
- 3-(Dimethylamino)propyl 2-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethoxy]benzoate,
Methyl 3-[4-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)sulfonyl}phenyl]propanoate,
- 5 3-[4-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]amino)sulfonyl}phenyl]propanoic acid,
Methyl (3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
(3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
- 10 Methyl (3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-methoxyethyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
(3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-methoxyethyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
- 15 Methyl (3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](methyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
(3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](methyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
- 20 Methyl [3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
[3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
Methyl [3-({[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
- 25 Methyl (3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
(3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
- 30 Methyl [3-({[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
Methyl [3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]((2R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetate,
[3-({[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl]((2R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)sulfonyl}phenyl)acetic acid,
- 35 Methyl 3-({[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl}benzoate,

- 3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)sulfonyl)benzoic acid,
Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-morpholin-4-ylpropyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 5 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-morpholin-4-ylpropyl]amino)methyl)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 10 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino)methyl)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 15 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino)methyl)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][2-morpholin-4-ylethyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 20 (3-([4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][2-morpholin-4-ylethyl]amino)methyl)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl][3-morpholin-4-ylpropyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 25 Methyl (3-([4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl][2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetate,
- 30 (3-([2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]thio)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]amino)phenyl)acetate,
- 35 Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetate,
(3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)phenyl)acetic acid,
Methyl (3-([3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)phenyl)acetate,
- 40 ([3-([3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl]amino)methyl)phenyl)acetic acid,

- Methyl (3-[[[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl)acetate,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl)acetic acid,
- 5 Methyl (3-[[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]sulfonyl]phenyl)acetate,
 Methyl (3-[[[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](methyl)amino]methyl]phenyl)acetate,
 (3-[[[2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](methyl)amino]methyl]phenyl)acetic acid,
- 10 Methyl 4-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-2-hydroxypropoxy]benzoate,
 Methyl (3-[[[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl](2-hydroxyethyl)amino]methyl]phenyl)acetate,
- 15 Methyl (3-[[[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)butyl](2-hydroxyethyl)amino]methyl]phenyl)acetate,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
- 20 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[2-[4-(2-hydroxycarbonylolethyl)phenoxy]ethyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,
- 25 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine,
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine and
 2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine.
- 30

ABSTRACT

The present invention provides an 8-oxoadenine compound having immunomodulating activities such as an interferon inducing activity and useful as an antiviral agent and antiallergic agent, which is represented by the following formula (1):



[wherein the ring A represents a 6-10 membered aromatic carbocyclic ring and the like, R represents a halogen atom, an alkyl group and the like, n represents an integer of 0-2, Z¹ represents alkylene, X² represents oxygen atom, sulfur atom, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO and the like, Y¹, Y² and Y³ represent independently a single bond or an alkylene group, X¹ represents oxygen atom, sulfur atom, NR⁴ (R⁴ is hydrogen atom or an alkyl group) or a single bond, R² represents a substituted or unsubstituted alkyl group, R¹ represents hydrogen atom, hydroxy group, an alkoxy group, an alkoxycarbonyl group or a haloalkyl group] or its pharmaceutically acceptable salt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), Caplus (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 99/28321 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 June, 1999 (10.06.99), & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1 & AU 9912602 A & KR 2001032571 A & NZ 504800 A	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10
Y A	WO 02/04449 A2 (NEOTHERAPEUTICS, INC.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002/128264 A1	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"U" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 June, 2005 (03.06.05)Date of mailing of the international search report
21 June, 2005 (21.06.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/005401

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 19, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 16, 19 and 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ESPECIFICACIÓN

COMPUESTO 8-OXOADENINA 9-SUSTITUIDO

5 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.

10

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
5 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
10 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
15 como un agente antialérgico.

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

[Documento 2 Patente] WO 98/01448

[Documento 3 Patente] WO 99/28321

20

DIVULGACION DE LA INVENCION

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

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.

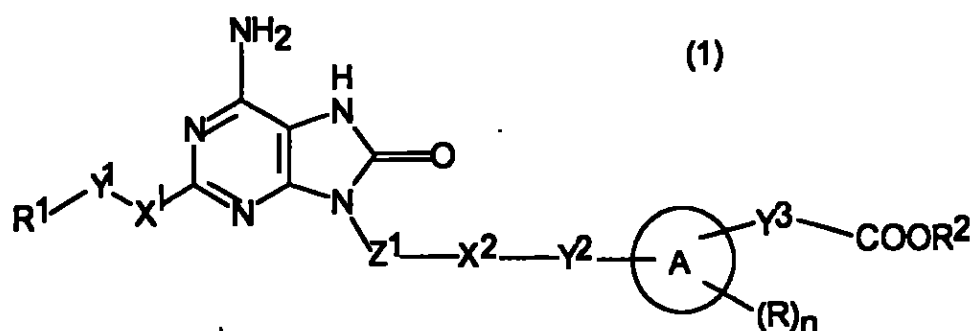
- 5 Principalmente, el compuesto de la presente invención es un inmuno-modulador que tiene un efecto de inmuno-activación tal como una actividad inductora de interferón y también tiene una actividad supresora de la producción de citoquinas tales como IL-4 e IL-5 originadas a partir de la células Th2, y por lo tanto es 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.

15 MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

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;

5 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;

10 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;

15 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

20 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.

25 [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;

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

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

X^2 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO_2 , NR^5 , CO , $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^5CSNR^6 (en los cuales R^5 y R^6 son cada uno 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 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.);

Y^1 , Y^2 y Y^3 representan independientemente un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 a 6 carbonos;

25 X^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO_2 , NR^4 (en donde R^4 representa un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R^2 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 1-6 carbonos, un grupo alquileo sustituido o no sustituido de 2-6 carbonos, un grupo alquino 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.);

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 farmacéuticamente.

[3] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente según se describió antes de las anteriores [1] o [2], en donde X^2 en la Formula (1) es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 o NR^5CONR^6 .

5 [4] El compuesto 8-oxoadenina o su sal farmacéuticamente aceptable como se describió en cualquiera de las anteriores [1] a [3], en donde Y^3 en la Formula (1) es un enlace sencillo, metileno o etileno.

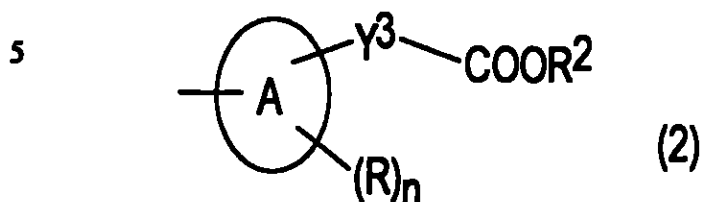
[5] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se
10 describió en cualquiera de las anteriores [1] a [4], en donde Z^1 en la Formula (1) es un grupo alquileo de cadena lineal de 1-6 carbonos el cual puede estar sustituido con un grupo hidróxi.

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

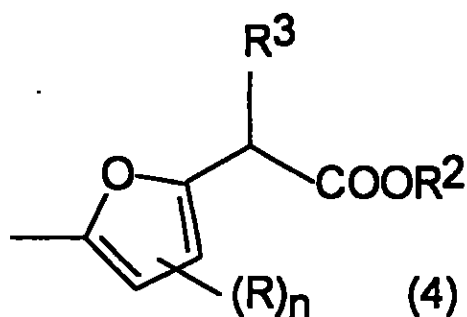
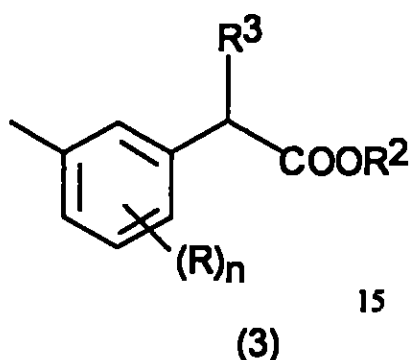
[7] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se
20 describió en cualquiera de las anteriores [1] a [6] en donde Y^1 en la Fórmula (1) es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1-6 carbonos.

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

[9] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente 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).



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):



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 farmacéuticamente 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.

25 [11] El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente 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 farmacéuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

5 [13] Un inmuno-modulador, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente descrita en cualquiera de las anteriores [1] – [11] como un ingrediente activo.

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

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

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

20

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

25 [18] Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11] para fabricar un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas.

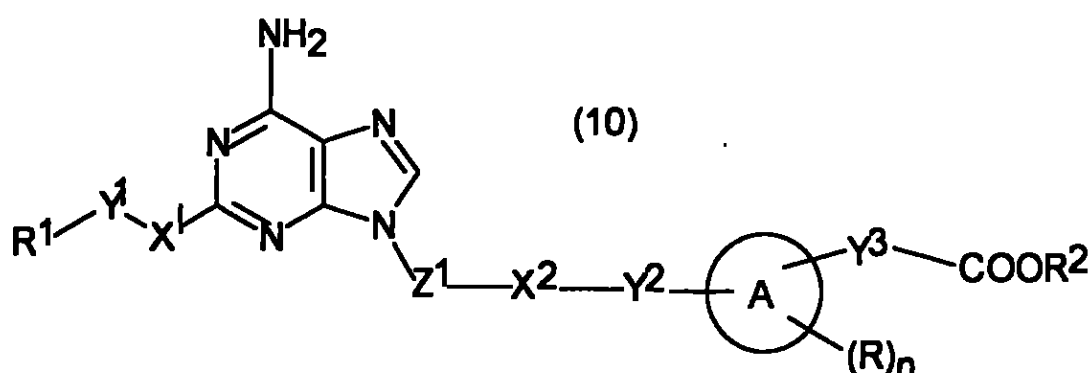
[19] Un método para modular la respuesta inmune que comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente descrito en cualquiera de las anteriores [1] – [11].

5

[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].

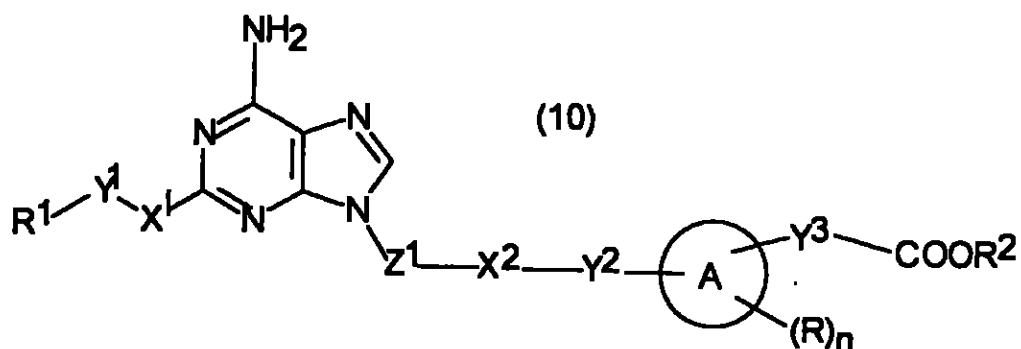
10

[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):



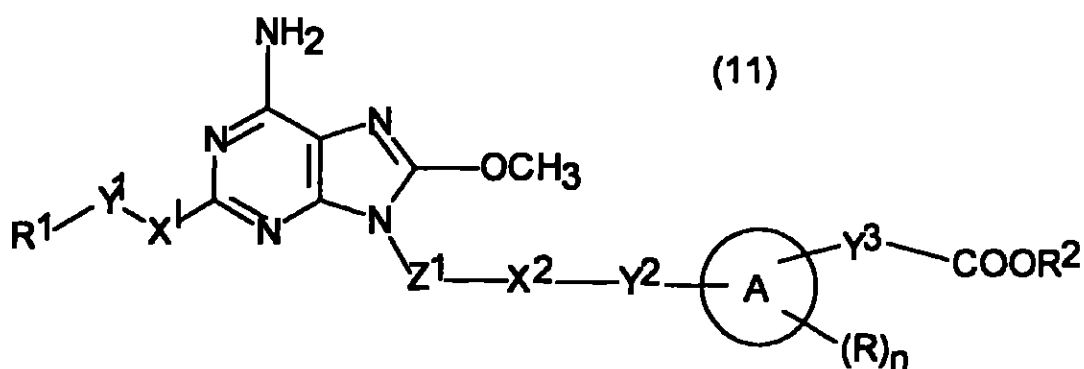
15 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos antes en [1], hacer reaccionar el producto resultante con un alcóxido metálico y luego hidrolizar, o hidrolizar el producto resultante..

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



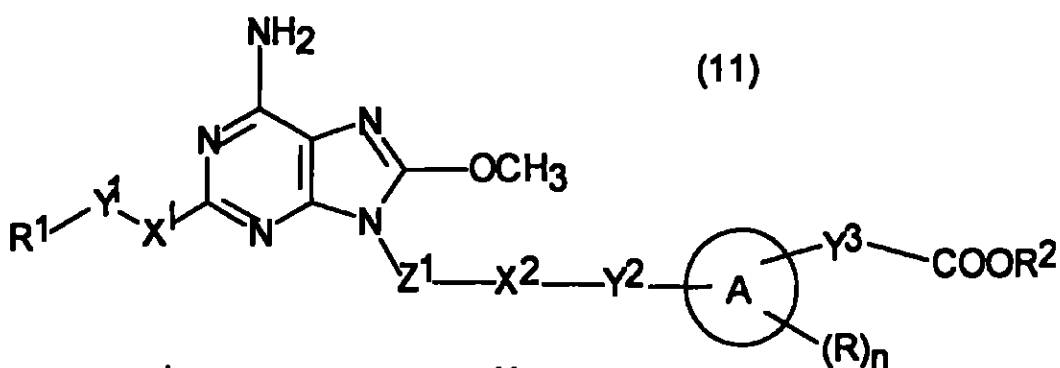
En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ son los mismos definidos antes en [1].

[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):



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):



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

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

2-Butoxi-8-óxo-9-[2(3-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina,

2-Butoxi-8-óxo-9-[2(3-metoxicarbonilmetilfenoxi) etil] adenina,

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

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

10 2-Butoxi-8-óxo-9-[2(4-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina,

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

2-Butoxi-8-óxo-9-[2-[4-(2-metoxicarboniletíl) fenoxi] etil] adenina,

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

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

15 2-Butoxi-8-óxo-9-[4-(3-metoxicarbonilfenilaminocarbonilamino)-butil] adenina,

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

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

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

20 fenil] acético

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

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

25 Metil 4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} metil)
benzoato

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

Metil (3-{{{3-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-9H-purin-9-il) propil} (2-morfolin-4-iletil) amino} metil} fenil) acetato

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

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

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

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

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

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

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

15

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

Acido (3-{{{4-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil} (2-metoxi-etil) amino} sulfonil} fenil) acético,

20 Metil (3-{{{4-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil} (metil) amino} sulfonil} fenil) acetato,

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

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

25

Acido [3-{{{4-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-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-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino} sulfonil) fenil] acetato,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metil [3-([4-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-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-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] tio) fenil) acetato,

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

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

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

15 acetato,

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

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

20 Acido ([3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil) fenil) acético,

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

Acido (3-([2-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil] (2-metoxietil)

25 amino) metil) fenil) acético,

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

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

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

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

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

Metil (3-[[[4-(6-amino-2-butoxi-8-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-hidroxietil)

10 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-hidroxicarboniletíl) 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.

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

"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-metiletil, butilo, grupo 2-metilpropilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 1,1-dimetiletilo, 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-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.

"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.

"El grupo alquenilo" se ejemplifica por un grupo alquenilo 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-metilenilo, 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 alquenilo de 2-4 carbonos.

"El grupo alquinilo" se ejemplifica por un grupo alquinilo 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 alquinilo de 2-4 carbonos.

5

"El alquileo" se ejemplifica por un grupo alquileo 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,
10 2,2-dimetiltrimetileno, 2-metiltetrametileno y 3-metilpentametileno.

"El cicloalquileo" se ejemplifica por un cicloalquileo 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,
15 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.

"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
20 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-
25 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 etoxicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo 2-metilmtoxicarbonilo, 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.

"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.

"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.

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 azetidinil, 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.

"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.

"El grupo heteroarilo" se ejemplifica por un grupo heteroarilo mono o
 5 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 pirinidinil, grupo pirazinil, grupo piridazinil, grupo tiazolil y grupo
 10 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.

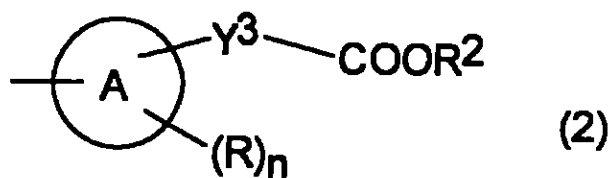
15

"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
 20 pirrol, anillo furano, anillo tiofeno, anillo pirazol, anillo imidazol, anillo oxazol, anillo tiazol, anillo isoxazol, anillo isotiazol, anillo piridina, anillo piridazina, 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,
 25 anillo ftalazina, anillo quinazolina y anillo quinoxalina.

El sitio de unión en el anillo heteroatómico no está limitado específicamente y puede estar sobre cualquiera de los átomos de nitrógeno o carbono. El anillo

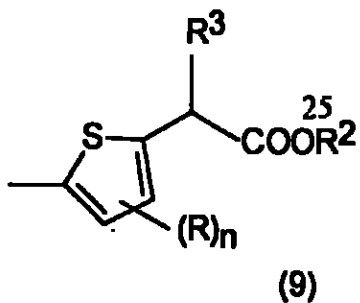
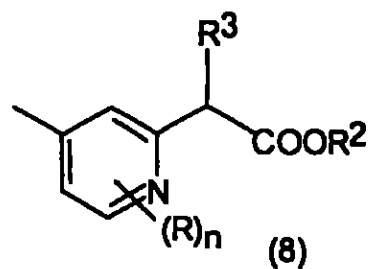
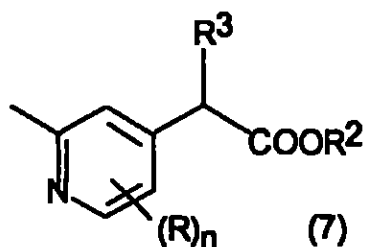
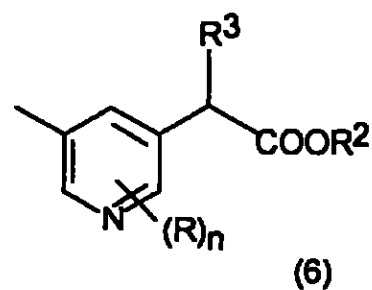
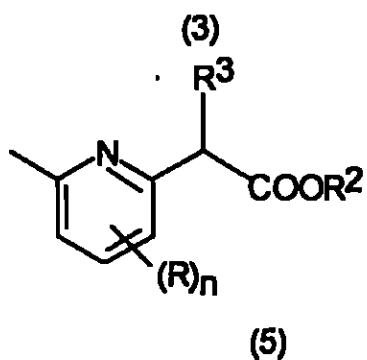
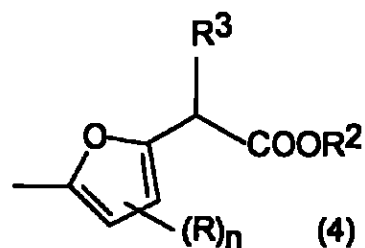
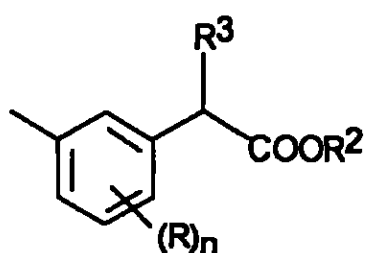
heterocíclico preferible mostrado por el anillo A es el anillo piridina, anillo furano, anillo tiofeno, anillo pirrol, anillo indol, y anillo oxazol, los mas preferible son el anillo piridina, anillo furano y anillo tiofeno.

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

10 (3) a (9):



En donde n , R y R^2 tienen el mismo significado anterior, y R^3 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 hidroxí, 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.

25

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
 5 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
 10 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
 15 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.

20 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,
 25 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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 alquileno de cadena lineal de 1-4 carbonos, que incluye específicamente metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

25

En la Formula (1) Y^3 preferiblemente es un enlace sencillo o un alquileno 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 .

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 pentamentileno, 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
10 hidróxi, grupo oxo, etc.

En la Formula (1), cuando X^1 es NR^4 , R^4 preferiblemente es un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de 1-3 carbonos, mas preferiblemente átomo de hidrógeno y grupo metilo. X^1 preferiblemente es átomo de oxígeno y átomo de
15 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,
20 pentamentileno y heptametileno, mas preferiblemente un alquileo de cadena lineal de 1-5 carbonos.

En la Formula (1), R^1 preferiblemente es átomo de hidrógeno, grupo hidróxi,
25 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.

5

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.

10

El grupo alcóxi anterior se ejemplifica específicamente por grupo metoxi y grupo etóxi. El grupo alcóxicarbonilo anterior se ejemplifica específicamente por grupo metoxicarbonilo y grupo etóxicarbonilo. El grupo haloalquilo anterior se ejemplifica específicamente por grupo trifluorometilo. El grupo haloalcoxi anterior se ejemplifica específicamente por grupo trifluorometóxi.

15

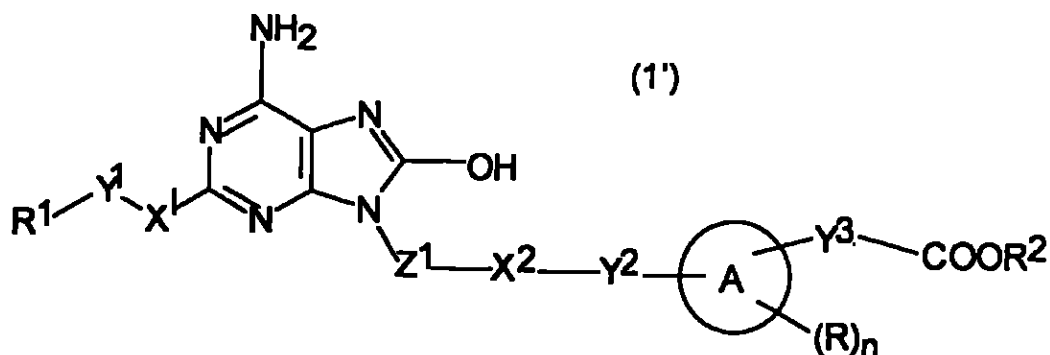
El compuesto adenina de la presente invención, de acuerdo con la clase del sustituyente incluye todos los tautómeros, isómeros geométricos, estereoisómeros, y una mezcla de estos.

20

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.

25

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):

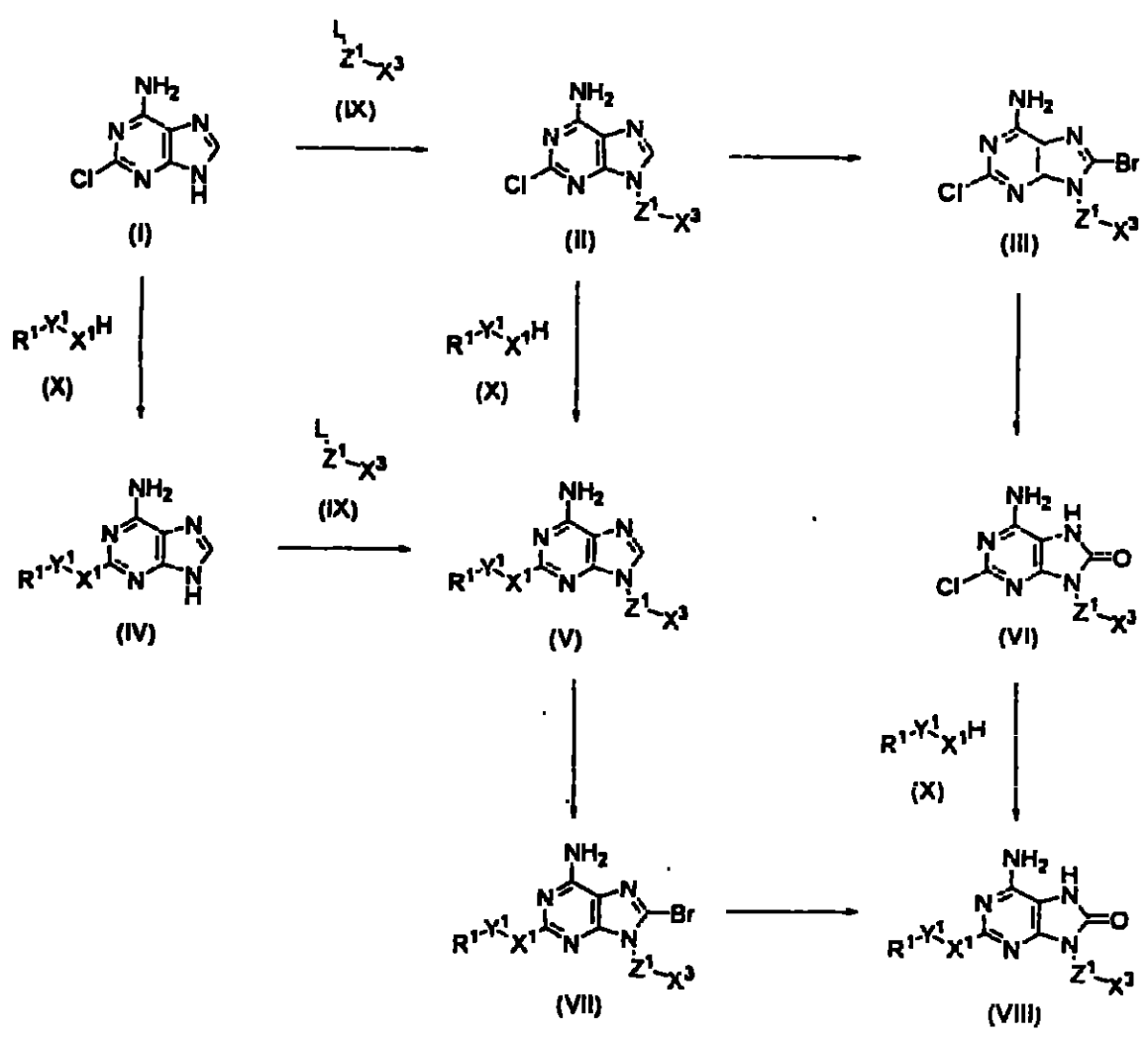


En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen el mismo significado que antes.

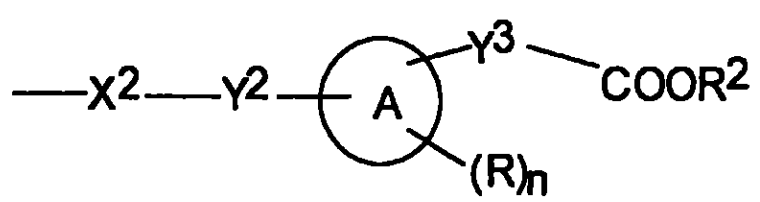
La sal aceptable farmaceúticamente se ejemplifica por una sal acida y una sal básica. La sal acida es, por ejemplo, una sal de un ácido inorgánico tal como clorhídrico, bromhídrico, sulfato, yodhídrico, nitrato y fosfato, y una sal de un ácido orgánico tal como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, 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.

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



5 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:



10 (En donde el anillo A, n, R, R^2 , X^2 , Y^2 y Y^3 tienen el mismo significado que antes). Un grupo saliente, grupo amino, grupo hidróxi, grupo mercapto, grupo carbóxi o grupo ácido sulfónico.

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

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 alcóxido metálico tal como t-butoxido de potasio. Como solvente se pueden utilizar hidrocarburos halogenados tales 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 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.

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 carbono, 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.

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

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 como 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.

15

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

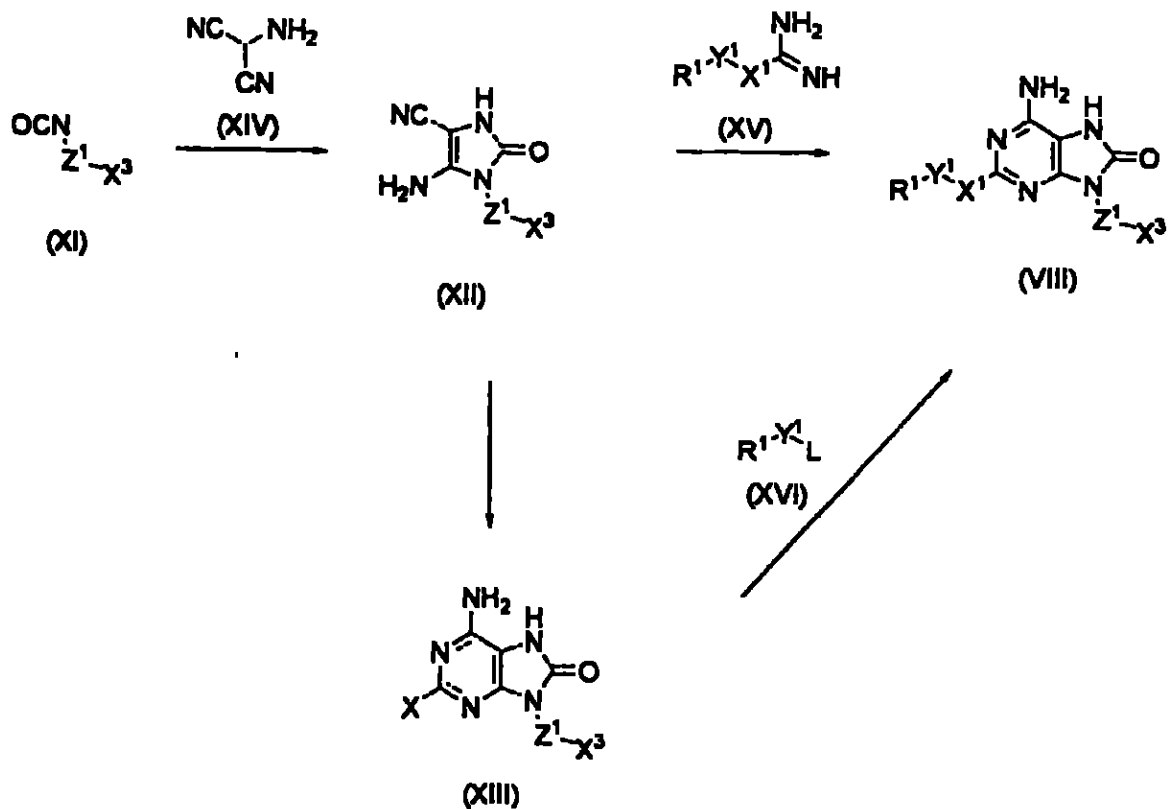
En un caso donde X^1 es NR^4 , la reacción se hace en presencia o ausencia de una base. Como base se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de un metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio, un hidróxido metálico tal como 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 diglimes, 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
5 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
10 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 X^1 es SO_2 un intermedio en donde X^1 correspondiente es un átomo de azufre se oxida por oxone (marca comercial registrada) o ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA).
15

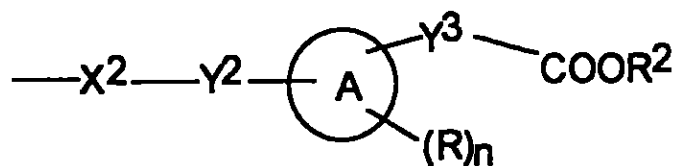
En el proceso de preparación del compuesto (VIII) a partir del compuesto (I) el compuesto (V) también se puede sintetizar a partir del compuesto (II) por el mismo método anterior, o el compuesto (VIII) también se puede obtener mediante
20 la síntesis del compuesto (V) a partir del compuesto (I) a través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

Método 2 de Preparación

5

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

10



15

(En donde el anillo A, n, R, R^2 , X^2 , Y^2 y Y^3 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.

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 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.

15

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 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 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 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.

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 alcoxido metálico tal como metóxido de sodio.

Como solvente se pueden hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y diglimes, 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 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 alcoxido metálico tal como metóxido de sodio.

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 alcoxido

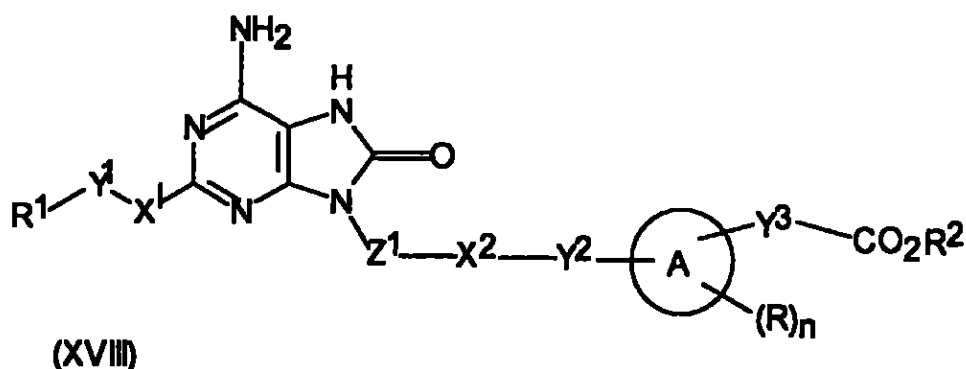
metálico tal como metóxido de sodio y t-butoxido de potasio. Como solvente se puede hacer uso de un éter tal como tetrahidrofurano, un alcohol tal como etanol y 2-propanol y un solvente aprótico tal como dimetilformamida y dimetil sulfoxido. La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de alrededor de 5 temperatura ambiente hasta alrededor del punto de ebullición del solvente.

El compuesto (VII) 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 10 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 alcoxido metálico tal como t-butoxido de potasio. Como solvente, se pueden hacer uso de un hidrocarburo 15 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.

20

Método 3 de Preparación

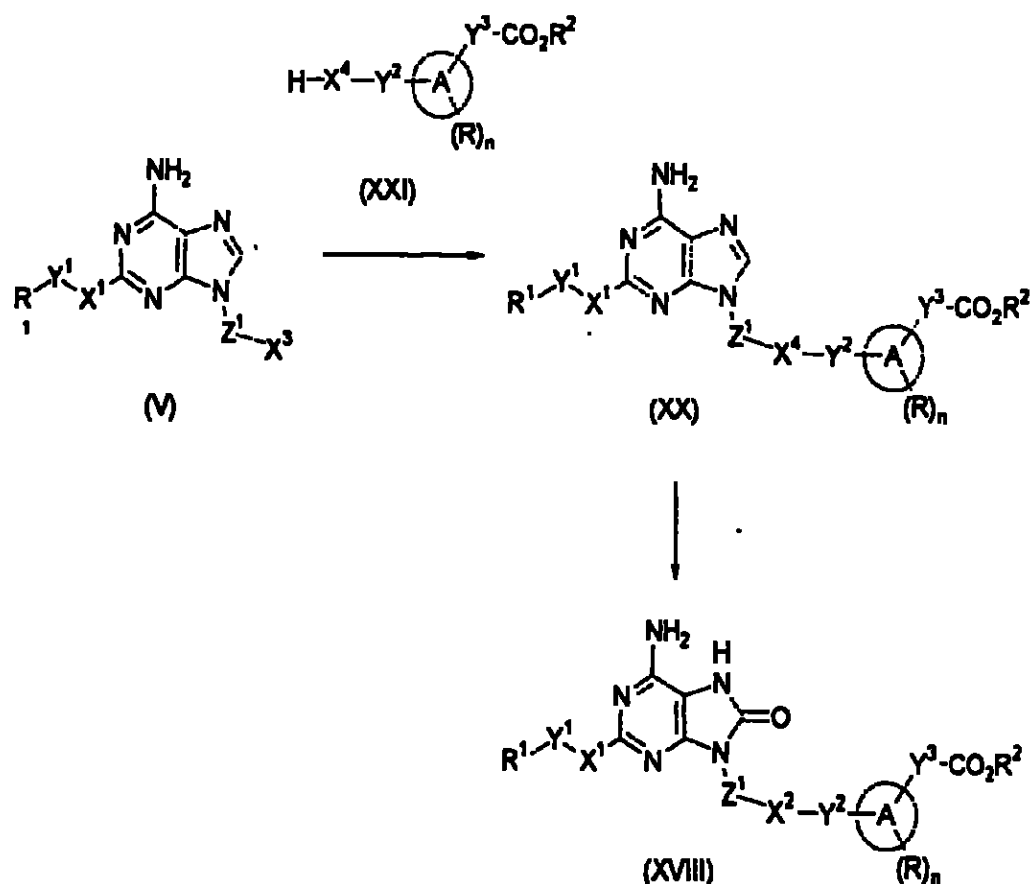
25



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

- 5 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
- 10 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

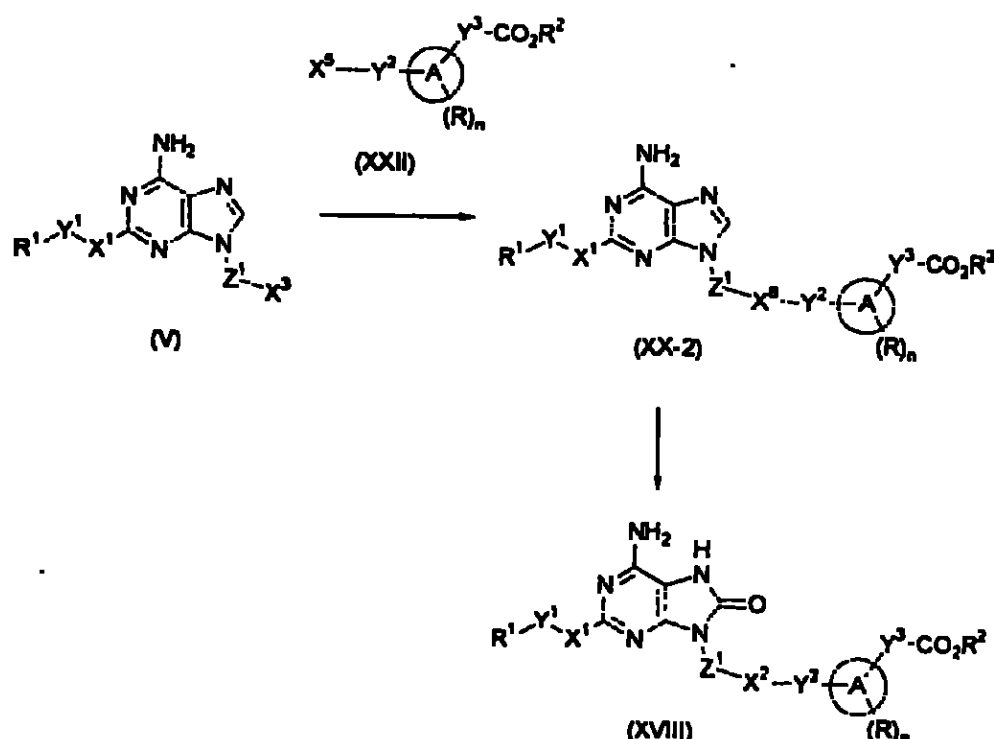


En donde el anillo A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ y Z¹ tienen el mismo significado de antes y X⁴ es átomo de oxígeno, átomo de azufre o NR⁵.

El compuesto (XX) se puede obtener por reacción del compuesto (V)
5 (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
10 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 diglimes, un alcohol tal como propanol y butanol y un solvente aprótico tal como
15 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.

20 En un caso en donde X⁴ 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 diglimes, y un solvente aprótico tal como
25 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 aminoi) Un caso donde X^2 es NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^5CSNR^6 

5 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 , $NR^5CO_2NR^6$ o NR^5CSNR^6 .

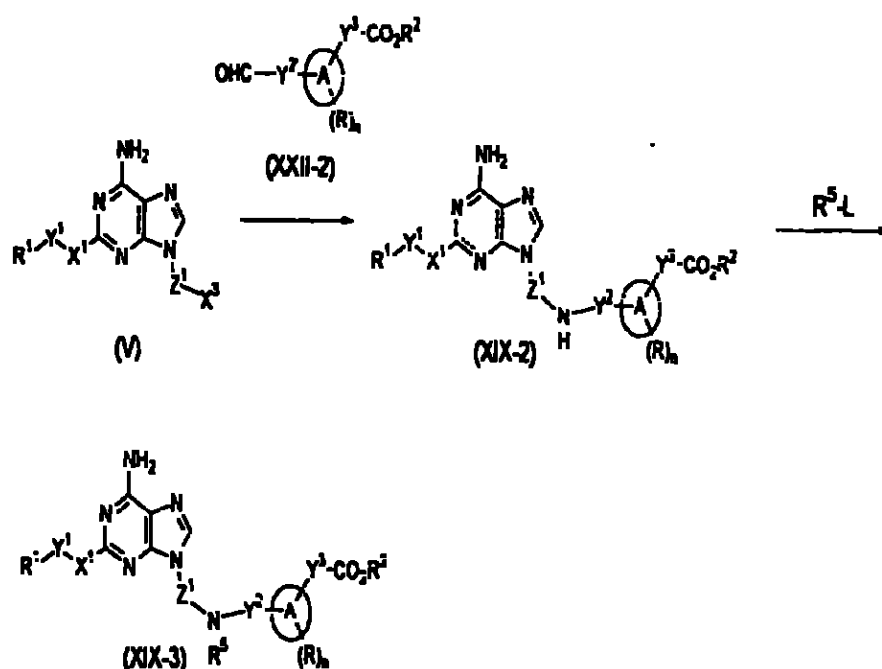
El compuesto (XX) se puede obtener por reacción del compuesto (V)
 10 (donde X^3 es grupo amino) con el compuesto (XXII) en presencia o ausencia de una base. Como la base, se puede hacer uso de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un carbonato de metal alcalino-terreo tal como carbonato de calcio y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina y 4-dimetilaminipiridina. Como solvente, se puede hacer uso
 15 de un hidrocarburo halogenado tal 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 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

5

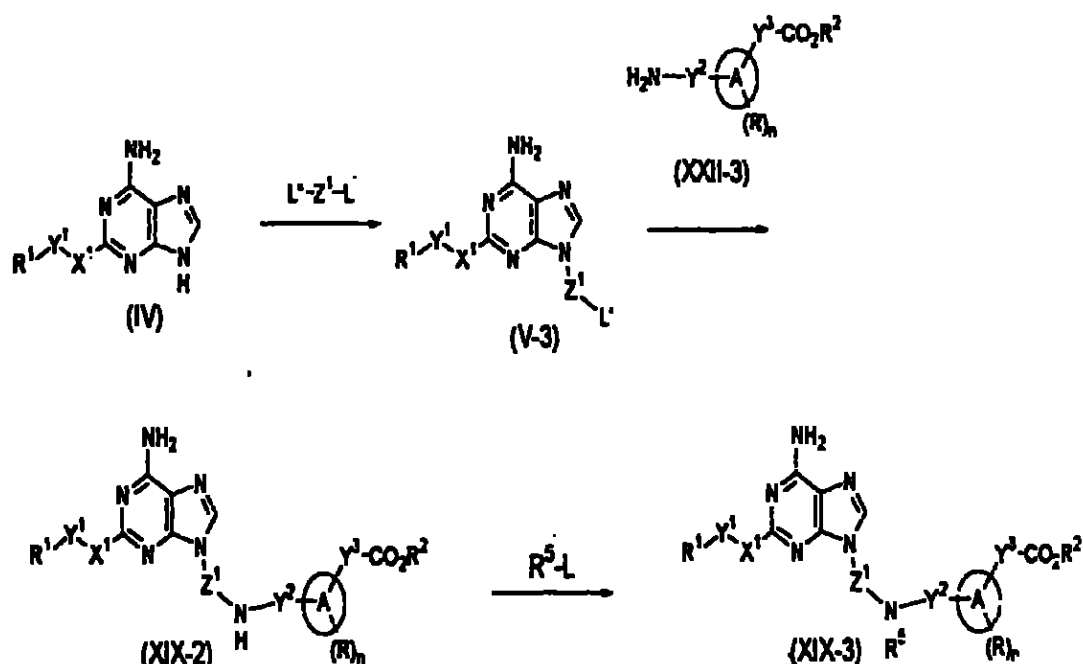
El compuesto (XIX-2) o el compuesto (XIX-3) los cuales corresponden al compuesto de Formula (1) se puede obtener por el siguiente proceso:



10 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

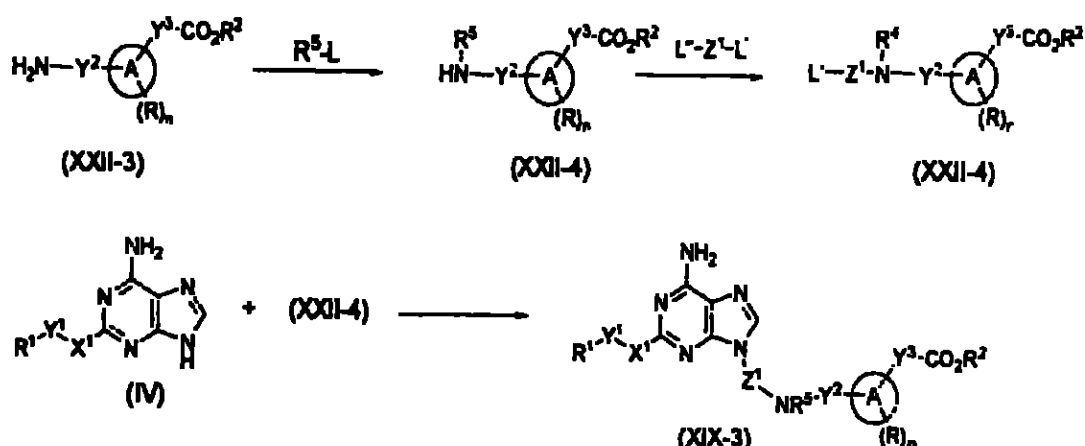
En donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Z¹ y L tienen el mismo significado de antes, y L¹ y L² son el mismo o diferente y son un grupo saliente.

10

El compuesto (V-3) se puede obtener por reacción del compuesto (IV) con el compuesto mostrado como L¹-Z¹-L¹ 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 R⁵ es un grupo exceptuando hidrogeno de la misma manera que se menciona antes.

15

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

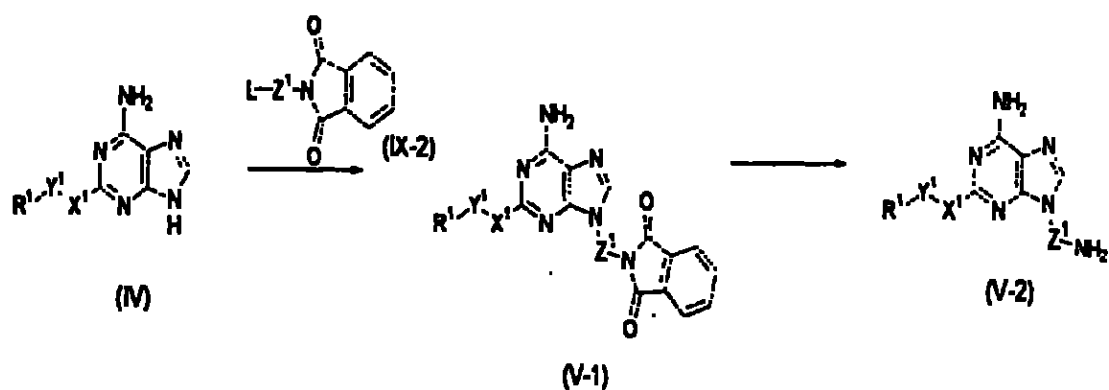


5 En donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, L' y L'' tienen el mismo significado de antes.

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
 10 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 reacción del
 compuesto (XIX-3) con el compuesto mostrado como L'-Z'-L' tal como dihaluro de
 15 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
 20 obtener por reacción 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 X^3 representa grupo amino

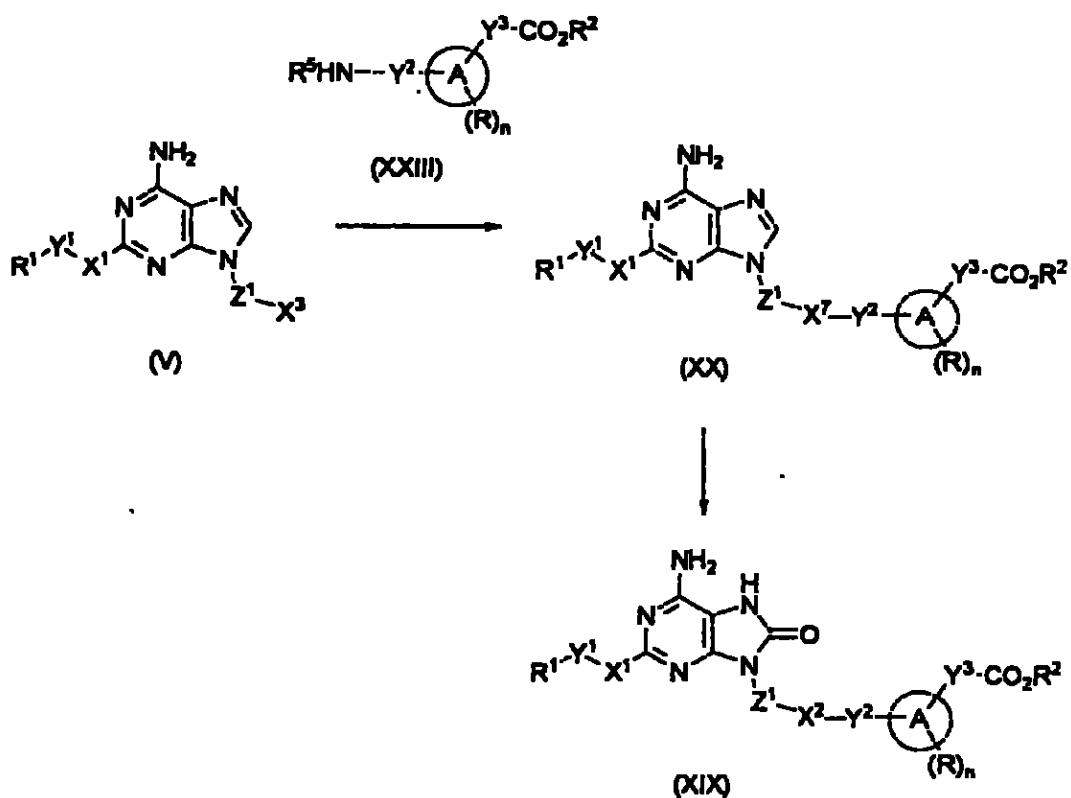


5

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

10



En donde el anillo A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, y Z¹ tienen el mismo significado de antes, y X⁷ es CONR⁵ o SO₂NR⁵.

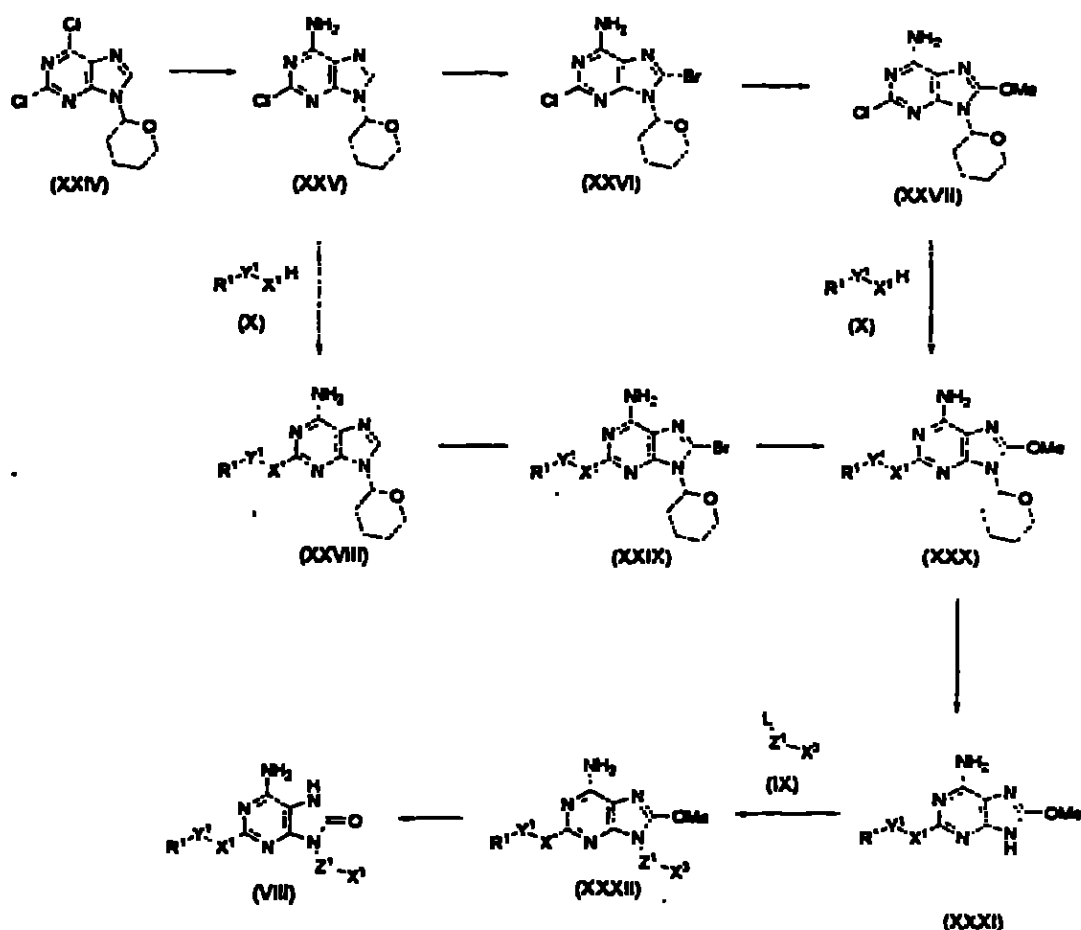
El compuesto (XX) se puede obtener convirtiendo el compuesto (V) en donde X³ es grupo carbóxi o grupo ácido sulfónico a un compuesto haluro de ácido y luego haciéndolo reaccionar con el compuesto (XXII) en presencia o ausencia de una base. Como agente de halogenación, se puede hacer uso de cloruro de 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, tetrahydrofurano 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. 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, tetrahydrofurano 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.

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

5



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.

10 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
15 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 sintetiza 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.

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.

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.

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).

5

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

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).

15

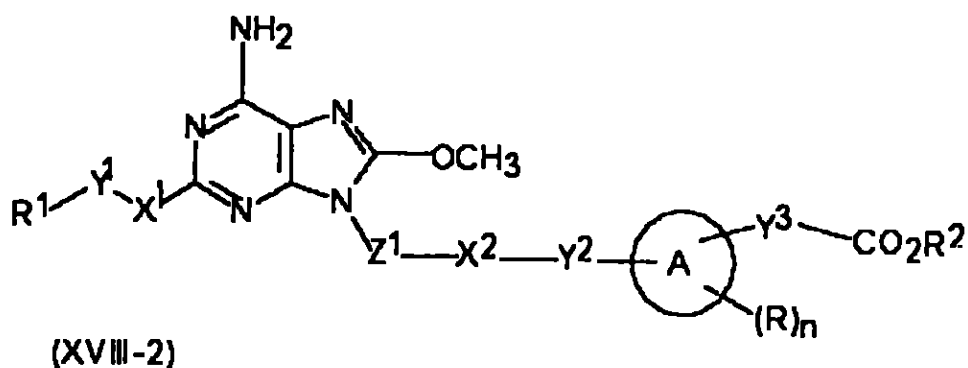
Como ácido se puede hacer uso, por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

20

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.

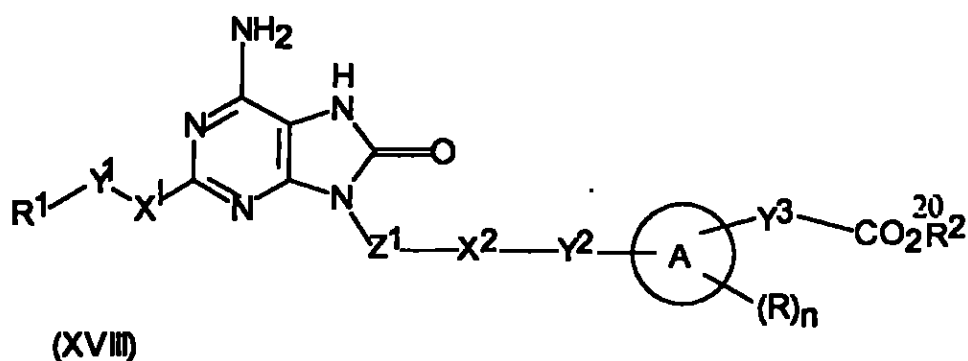
25

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



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, 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):

15



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.

25 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.

20

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.

25

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 diastereomero 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 α -oxoadenina y su sal aceptable farmacéuticamente es útil como un agente terapéutico y profiláctico para las enfermedades mencionadas en los siguientes numerales (1) – (8).

- 5 (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
- 10 (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
- 15 aspergillosis y otras infecciones por hongos, complicaciones en el trasplante de pulmón, desórdenes 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
- 20 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.
- 25 (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, 5 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; 10 desordenes degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis que incluyen oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, por hongos y por bacterias.

(4) (Genito-urinario) nefritis incluyendo intersticial y glomérulo-nefritis; 15 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).

20 (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 desordenes auto-inmunes y alérgicos que incluyen artritis 25 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.

(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-bacteria aviar, leprosa; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades por hongos, clamidia, candida, aspergillus, meningitis por criptococos, neumositis 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.

20

El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención o sus sales aceptables 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, 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 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 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
5 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 surfactante tal como un éster de un ácido graso; un plastificante tal como glicerina.

10 Las preparaciones liquidas tales como inyecciones, goteos, gotas para ojos y gotas para oídos, entre las preparaciones para administración parenteral, se pueden preparar preferiblemente como preparaciones liquidas 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
15 una solución salina y una solución de glucosa. La preparación para administración intra-rectal se puede preparar utilizando un vehiculo tal como mantequilla de cacao, usualmente en la forma de supositorio.

Los ungüentos, cremas y geles contienen el compuesto de la presente
20 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 liquida, un aceite vegetal tal como aceite de araquis y aceite de castor, un solvente tal como polietileno glicol, y así sucesivamente. El agente
25 espesante y el agente gelificante se ejemplifican por parafinas suaves, estearato de aluminio, alcohol cetoesteárico, 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 hidrogeno 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.

15

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%.

20

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.

25

El compuesto 8-oxoadenina de la presente invención, preferiblemente el compuesto (1) en donde R^2 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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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.

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.

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.

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
 5 u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

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
 10 la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol 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
 15 indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

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
 20 fenotiazina tales como L-651, 392; compuestos amidino tales como CGS-25019; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como Zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

25

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 PDE incluyendo inhibidores PDE4 e inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.

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

10

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.

15 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
20 compuesto de la invención junto con un agonista adrenoceptor alfa-1/alfa-2, un
agente simpatomimético vasoconstrictor, tales como propilhexedrina, fenilefrina,
fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato
de oximetazolina, clorhidrato de tramazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

25 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
5 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
10 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
15 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,
20 fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona fluoroato.

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
25 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);
5 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
10 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
15 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
20 compuesto de la invención junto con talidomida y derivados, o agentes anti-inflamatorios aplicados de forma sistémica o tópicamente tales como retinoides, ditanol, y calcipotriol.

La presente invención además se refiere a terapias de combinación de un
25 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-micoticos (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
5 inhibidores de la metaloproteinasa 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
10 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-
15 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
20 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
25 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);

(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;

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

(viii) aproximaciones a la terapia génica, incluyendo por ejemplo aproximaciones al reemplazo de genes aberrantes tales como el aberrante p53 o el aberrante
10 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 quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia a multidroga; y

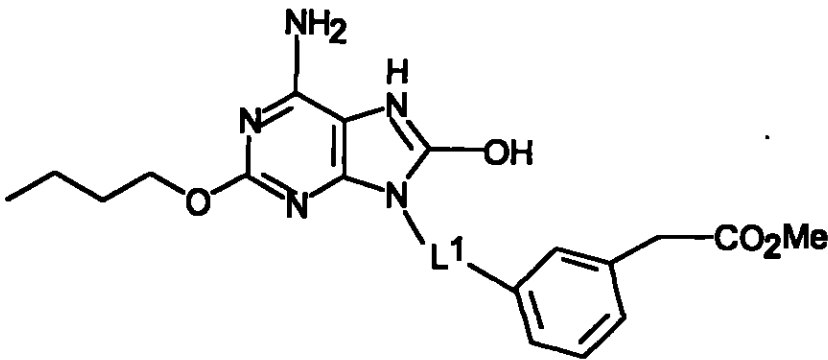
15

(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,
20 aproximaciones a la disminución de la energía de las 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.

25 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 presente invención se muestran por conveniencia en una forma Tipo 8-hidróxi y esta no es diferente de la forma tipo 8-óxido.

Tabla 1

5

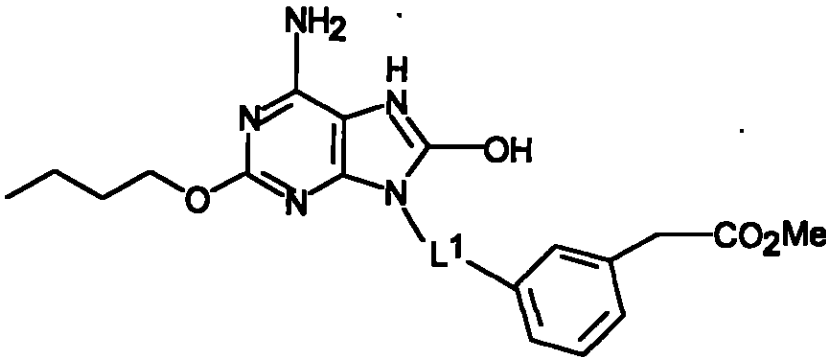


-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ ^o (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(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 -

10

Table 2

5

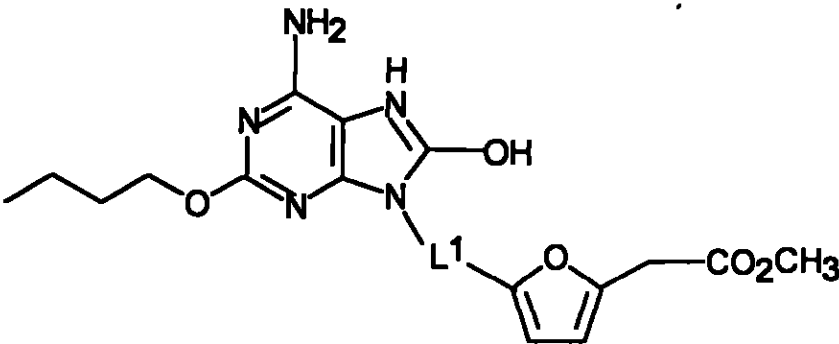


-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂)SO ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHCO-	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂)COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂)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

10

Tabla 3

5

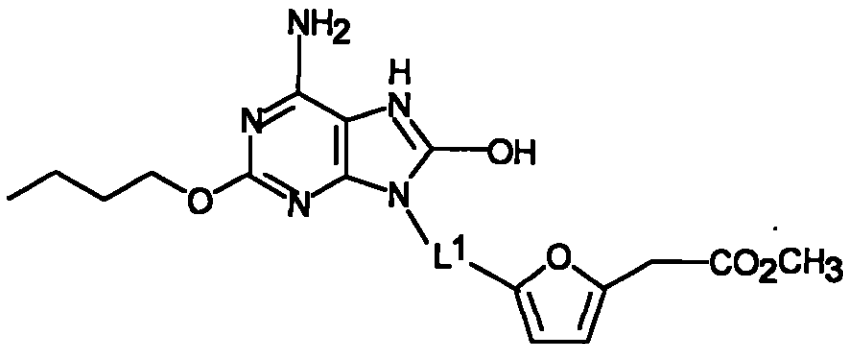


-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ 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 -

10

Tabla 4

5



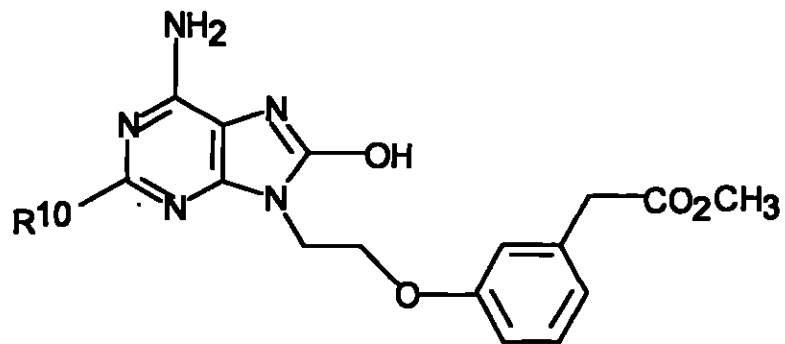
-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -
-(CH ₂) ₄ SO ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)-
-(CH ₂) ₄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

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

Tabla 5

5

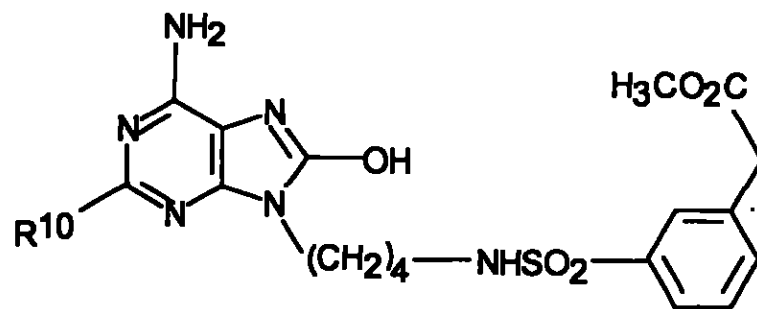


10

-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 6

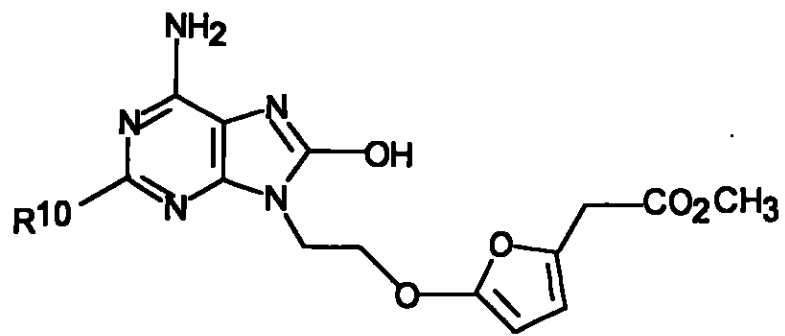
5



R^{10}	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Tabla 7

5

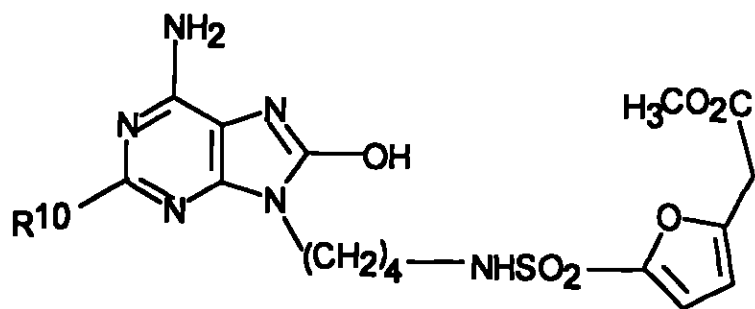


10

-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

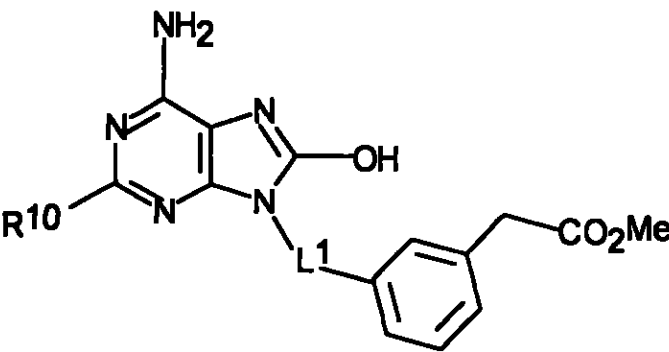
5



-R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -	-R ¹⁰ -
-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
-O(CH ₂) ₃ 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 CH 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 9

5

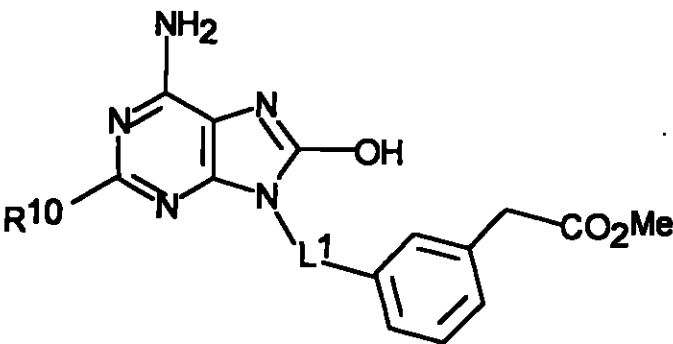


10

-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ O-
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ O-
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ S-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ S-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ S-
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ -

Tabla 10

5

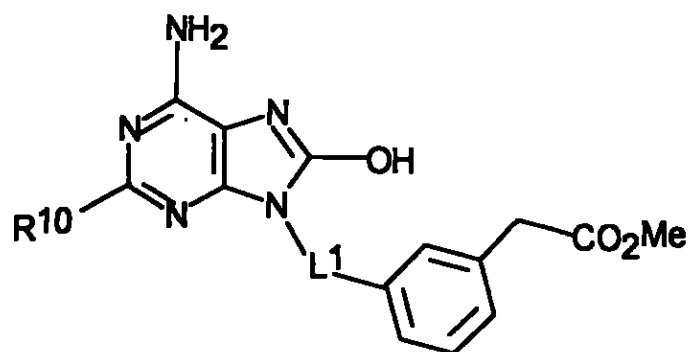


10

-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ -
	-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NCH ₃ -

Tabla 11

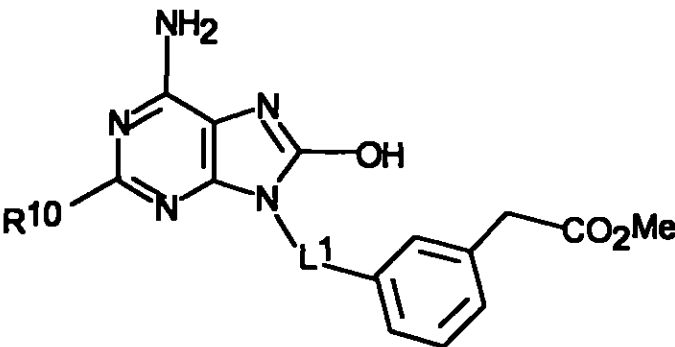
5



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

Tabla 12

5

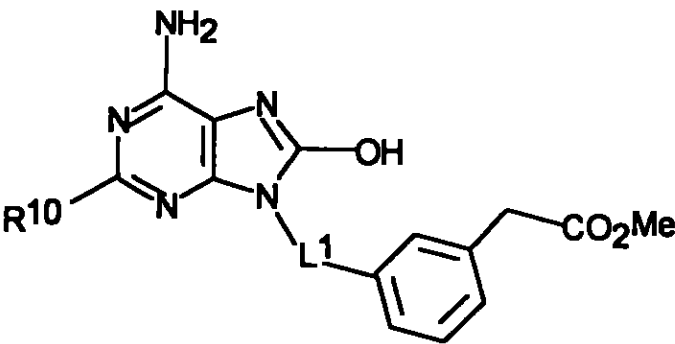


10

-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

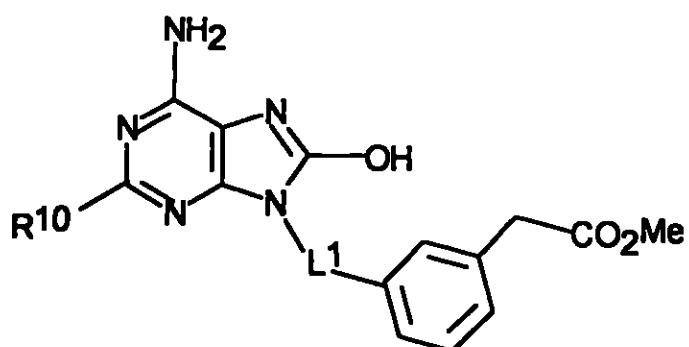


10

-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOOCH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCONH-

Tabla 14

5



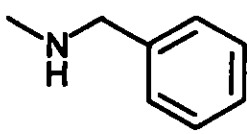
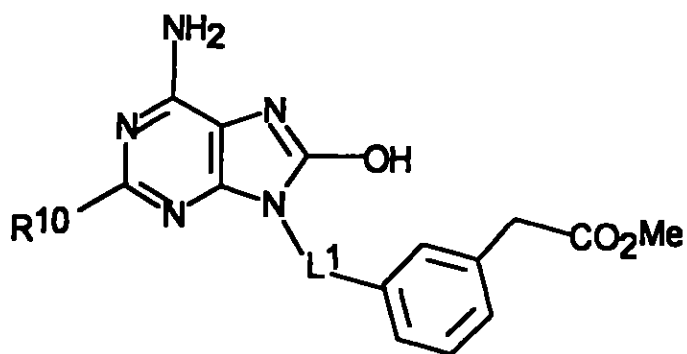
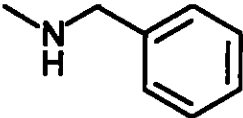
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

Tabla 15

5

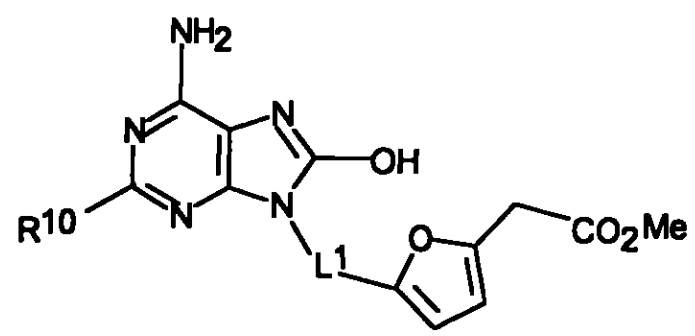


$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$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

10

Tabla 16

5

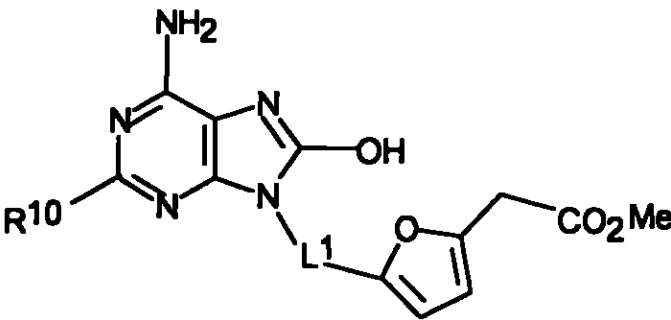


-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ O-
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ O-
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ S-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ S-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ S-
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂)SCH ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO ₂ -

10

Tabla 17

5



10

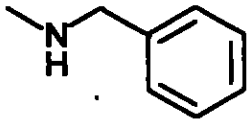
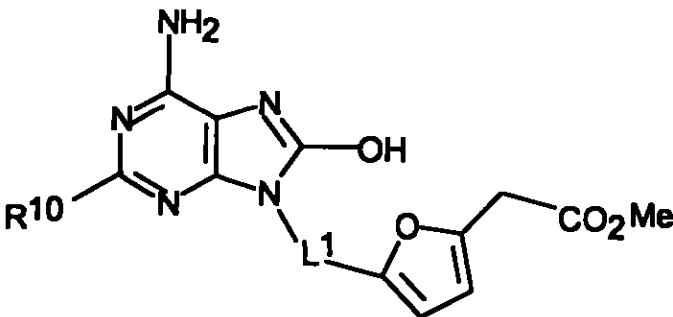
$-\text{R}^{10}-$	$-\text{L}^1-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2-$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_2-$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

Tabla 18

5

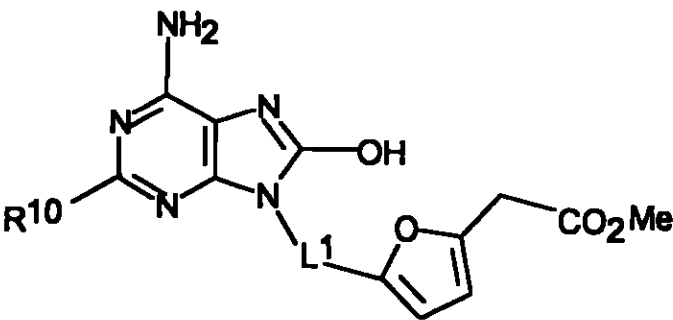


-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NCH ₃ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₂ NCH ₃ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₂ SO ₂ NCH ₃ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NH-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ NH-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ -
	-(CH ₂) ₃ SO ₂ NHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NCH ₃ -

10

Table 19

5

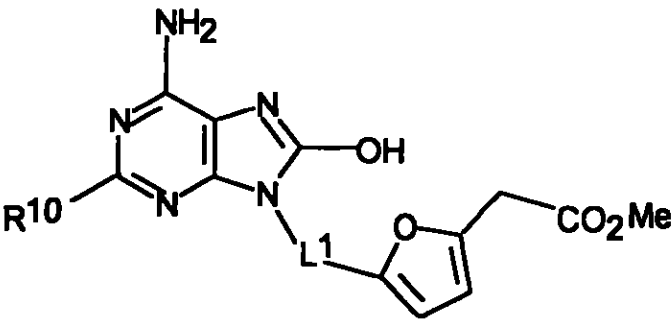


-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ NCH ₃ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCO-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₄ NHCO-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂)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

10

Tabla 20

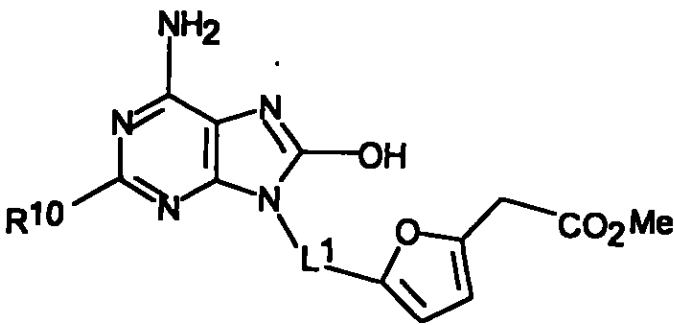
5



-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCOOCH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-S(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCONH-

Tabla 21

5

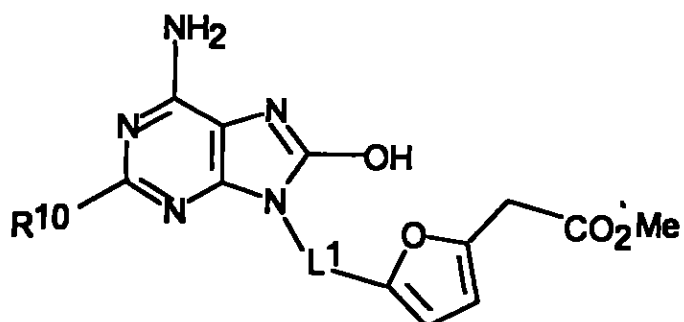


-R ¹⁰ -	-L ¹ -
-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-S(CH ₂) ₂ OH	-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CO-
-O(CH ₂) ₃ CF ₃	-(CH ₂) ₃ CO-
-S(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CO-
-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-(CH ₂)COCH ₂ -
-NCH ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-O(CH ₂) ₃ OH	-(CH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

10

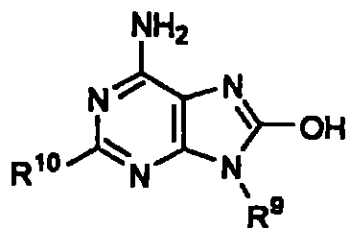
Tabla 22

5



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

Table 23



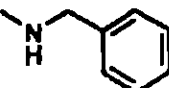
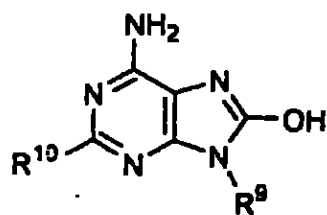
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH$ -  - CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH$ -  - CH_2CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

Tabla 24



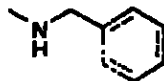
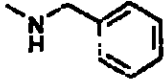
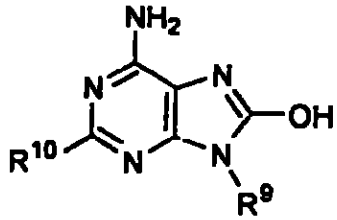
$-R^{10}$	$-R^9$
$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3O$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_7OCH_3$	$-(CH_2)_4O$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_7OCH_2$ -  - CO_2CH_3
	$-(CH_2)_7CH_2CH_2$ -  - CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_7OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2S$ -  - CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3S$ -  - H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_6S$ -  - CO_2CH_3
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_5SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

Tabla 25



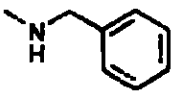
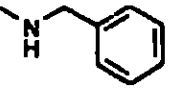
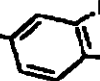
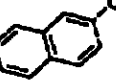
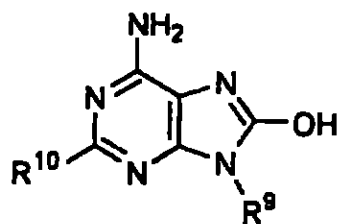
$-R^{10}$	$-R^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{SON}(\text{CH}_3)-$  $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$  CO_2Et
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{NHO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2-$  CO_2CH_3
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

Tabla 26



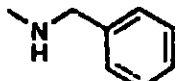
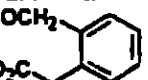
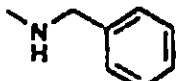
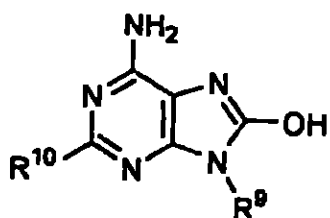
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_6N(CH_3)-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3NHCO-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$  H_3CO_2C-
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$

Tabla 27



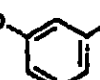
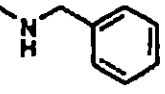
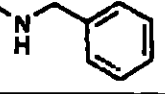
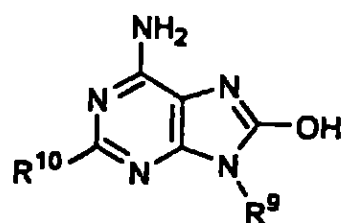
$-R^{10}$	$-R^9$
$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOO$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2NHCO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHCO_2$  CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCO_2(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2$  CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$  H_3CO_2C
$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$  $CH_2CH_2CH_3$

Tabla 28



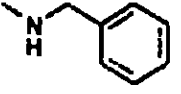
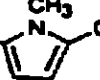
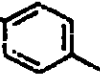
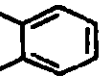
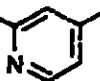
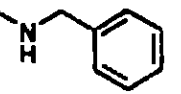
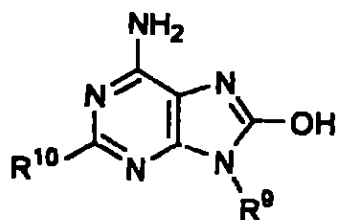
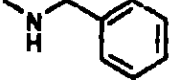
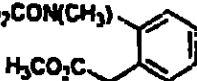
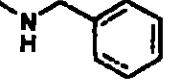
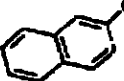
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CO-$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CO-$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4CO-$  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
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2CONH$  CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  $CH_2CO_2CH_3$

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

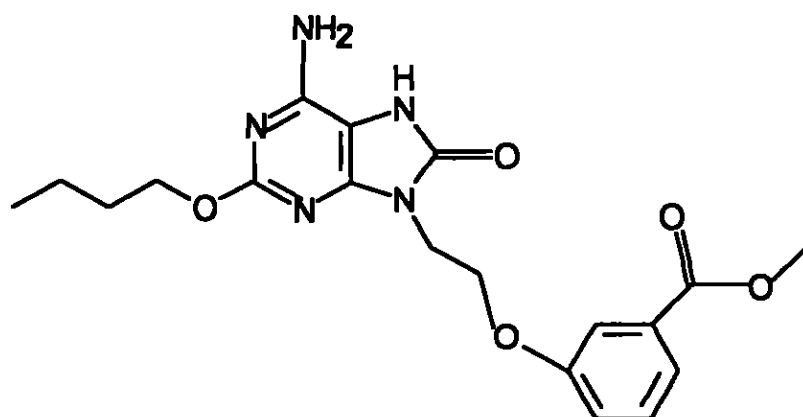
5 esta no se diferencia del tipo 8-oxo.

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

10 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 acido trifluoroacético. La columna de cromatografía se hizo utilizando silica gel.

15 Ejemplo 1

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



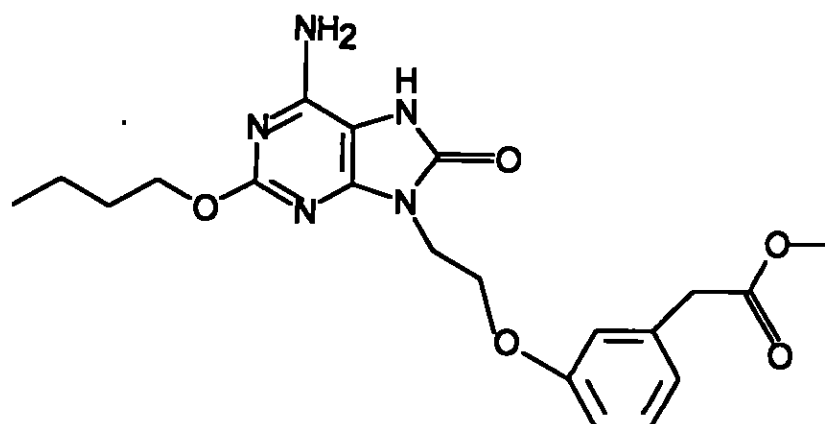
A (400mg, 1.04mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina en cloroformo (10mL) obtenidos en el ejemplo 2 de referencia se agrego acetato de sodio (283mg, 1.56mmol), y bromo (78 μ L, 1.56mmol) gota a gota enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. A 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 μ L) 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- d_6) 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

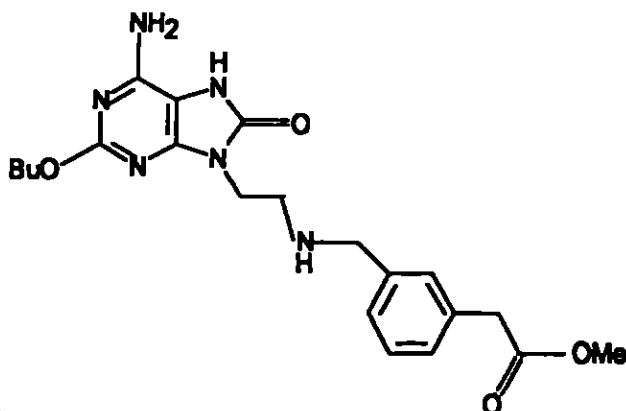


A partir de 160mg (0.40mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxicarbonil metilfenoxi) etil] adenina obtenido en el ejemplo 3 de referencia de la misma manera que el Ejemplo 1, el compuesto título se obtuvo como un sólido blanco en una cantidad de 49 mg (0.12 mmol) rendimiento: 29%.

^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).

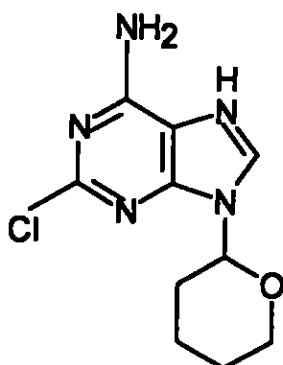
Ejemplo 2-1

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



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

5

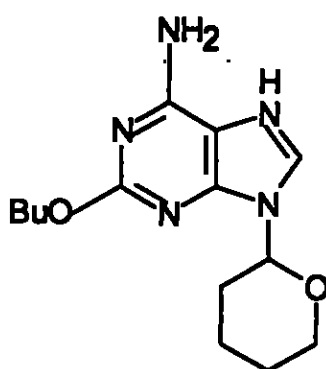


(55g) de 2,6-dicloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina se disolvieron en una
 10 solución 7N de amoníaco en metanol, y se calentó en un recipiente sellado a
 100°C por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se
 dejó en reposo toda la noche y se filtro para dar el compuesto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

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, bs), 5.71 (1H, dd), 4.15-4.22 (1H, m),
 15 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

20



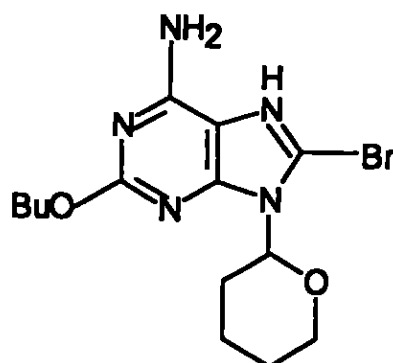
25 El compuesto (40g) obtenido en la etapa (i) se disolvió en una solución de
 butóxido de sodio en butanol al 19%, y se calentó a reflujo por 6 horas. La
 suspensión obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se
 extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó 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%).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.87 (1H, s), 5.56-5.68 (3H, m), 4.31-4.35 (2H, t), 4.14-4.17

5 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 1.49-2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

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



15

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 agrego 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 colecto 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

20

25

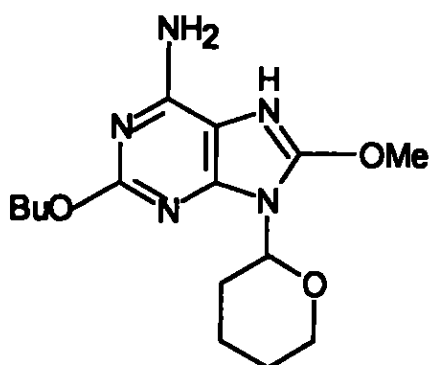
titulo obtenido totalmente fue de 28.5g (75%) como un sólido amarillo. Punto de fusión 148-150°C.

^1H NMR δ (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).

5

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

10



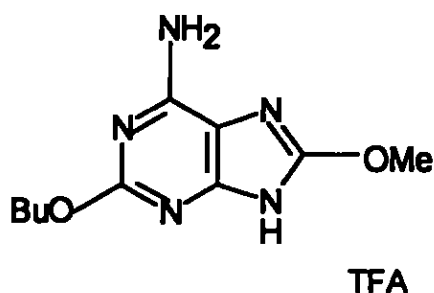
Bajo atmósfera de nitrógeno, a (400 mL) de metanol se agregaron (3.7g) de sodio. A la solución obtenida se agrego el compuesto obtenido en la etapa (III) (28.5g) y la mezcla se calentó a 65°C por 9 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se agregaron a ella (500mL) de agua. La 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 titulo. Producto: 14.2g (98%).

20

^1H NMR δ (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.

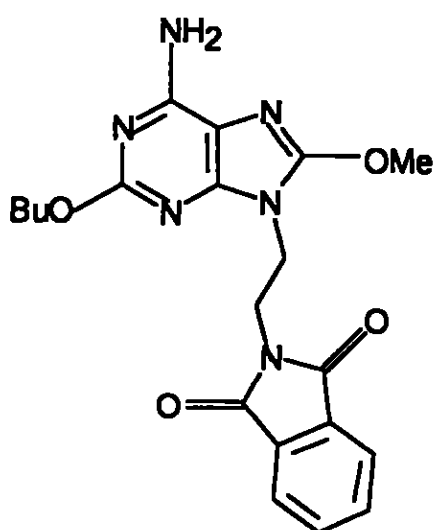
25



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 titulo como un sólido blanco. Rendimiento: 21g (80%).

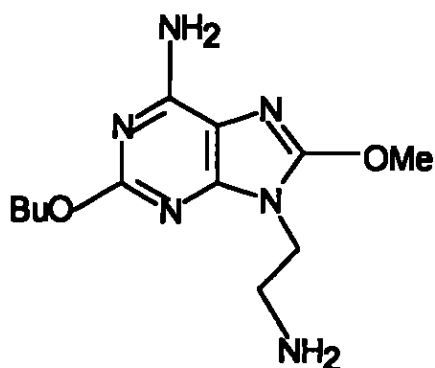
^1H NMR δ (CD_3OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quinteto), 1.50 (2H, sexteto), 0.99 (3H, t).

(vi) 2-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il) etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*) 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)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*) 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 titulo. Rendimiento: 2.6g (74%); MS APCI + ve 412 (M+H).

(vii) 9-(2-Aminoetil) butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-6-amina.



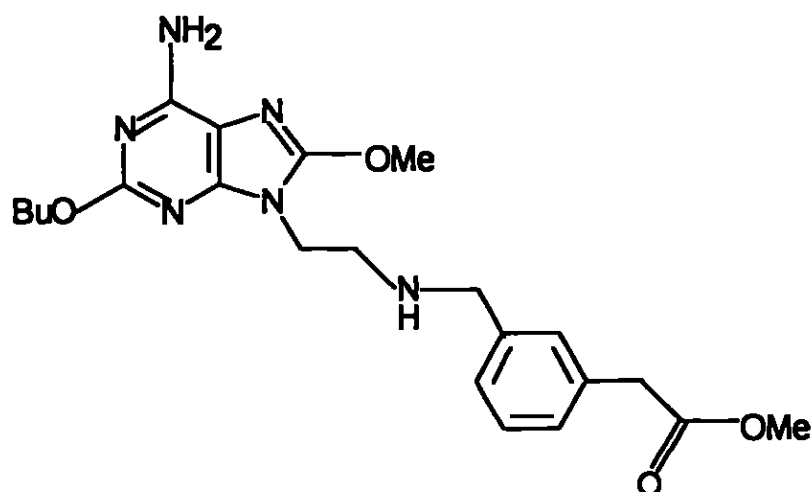
5

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,

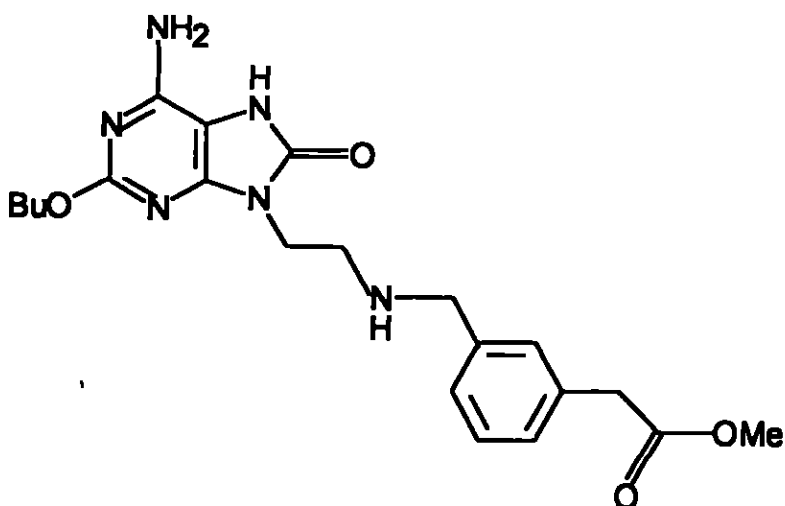


20

25

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 agrego 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 agrego 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.



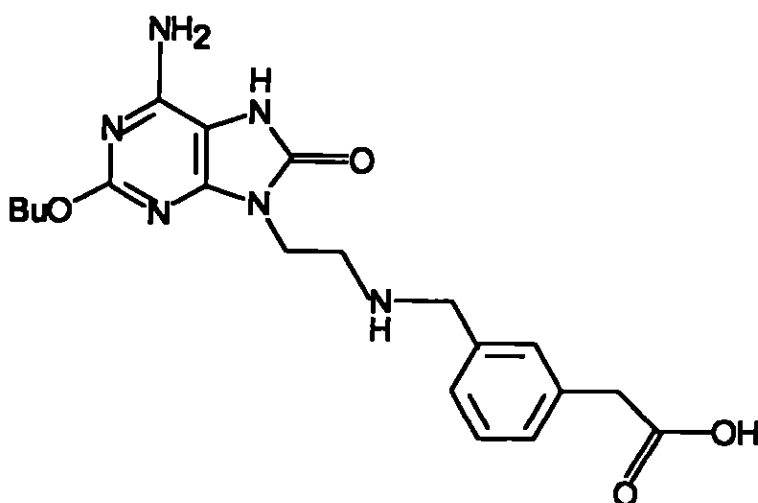
Al compuesto obtenido en la etapa (viii) solución de (200mg) en metanol (5mL) se agrego dióxano ácido clorhídrico 4N (1mL) la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida. Al residuo se le agrego agua (3mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (3mL), 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.

¹H NMR δ (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

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

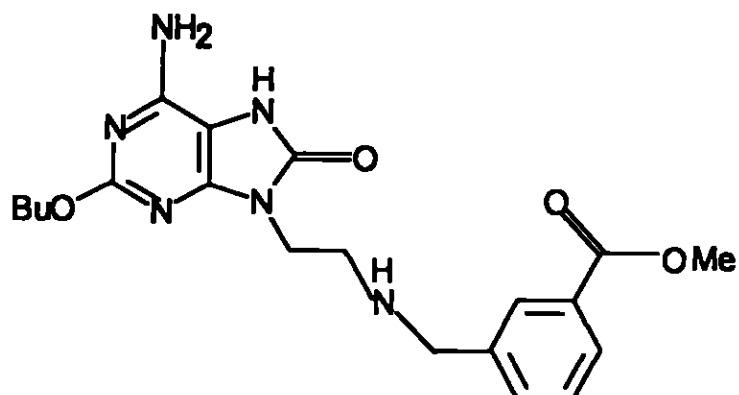


15 Al compuesto obtenido en el ejemplo 1 solución de (30mg) en metanol (1mL) se agrego (1mL) de solución acuosa de hidróxido de sodio 5N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas, luego se concentró a presión reducida. A esta se agrego agua y el producto resultante se neutralizó con acido acético. El precipitado sólido se recogió por filtración para dar el compuesto título. Rendimiento: 9mg (31%); MS APCI + ve 415 (M + H).

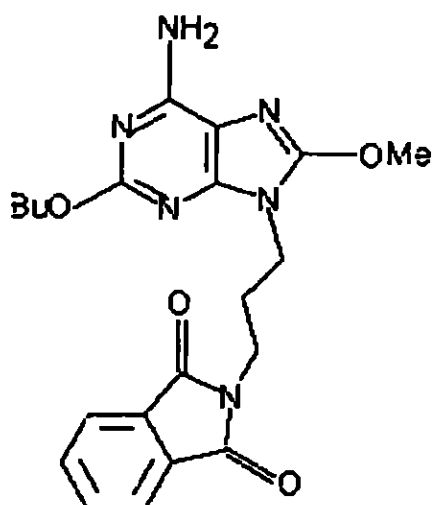
25 ¹H NMR δ (DMSO, d_6) 6.89-7.02 (4H, m), 6.69 (2H, brs), 4.12 (2H, t), 3.73 (2H, t, J), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, s), 2.79 (2H, t), 1.57-1.65 (2H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-3

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



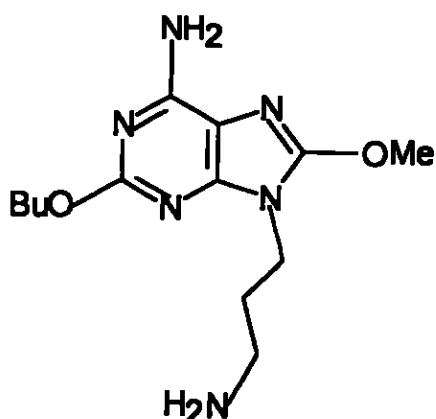
(i) 3-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil]-1H-isoindol-1,3 (2H) diona.



Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 etapa (v) y 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, el compuesto título se obtuvo de la misma manera que en el 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.



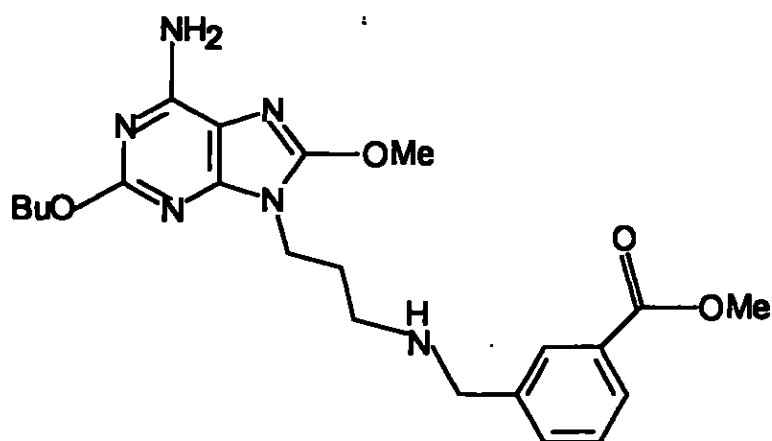
5

El compuesto título 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%).

10 $^1\text{H NMR } \delta$ (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.

15

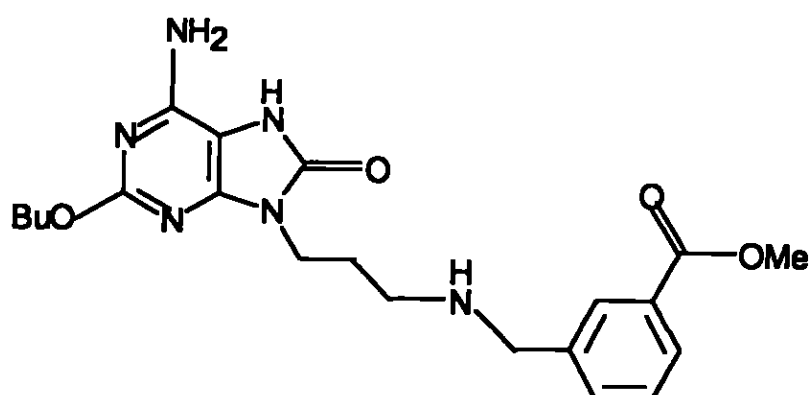


20

El compuesto título 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
25 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.

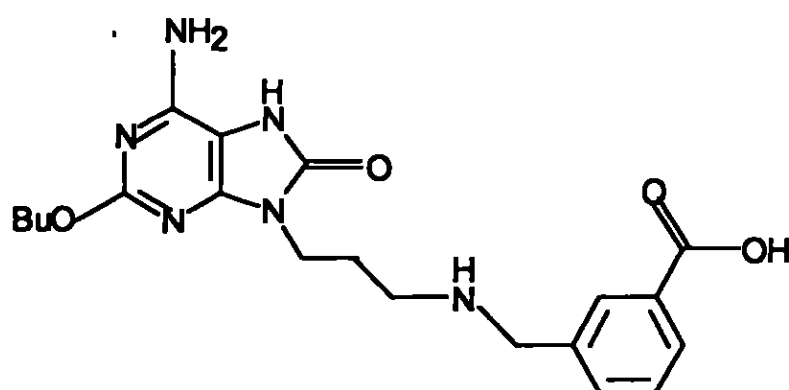


El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (iii) de manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 176mg (43%); punto de fusión 214-218°C, MS APCI + ve 429 (M + H).

^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-óxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil] amino) metil benzoico.

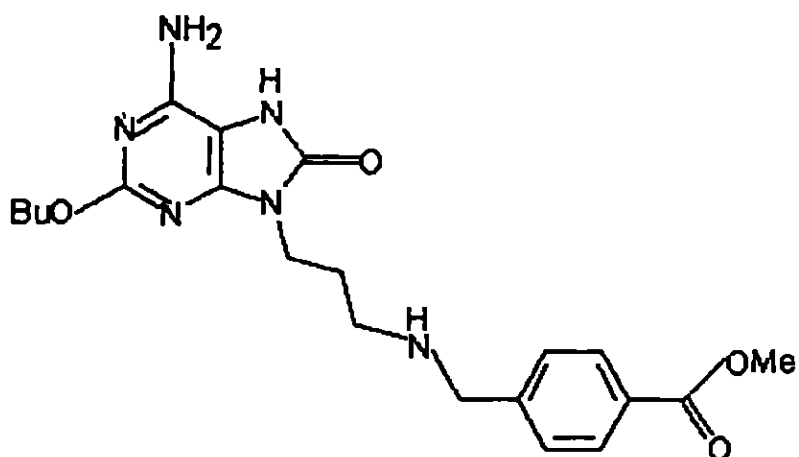


El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-3 de manera similar a la del Ejemplo 2-2. Rendimiento: 64mg (33%); MS APCI + ve 415 (M + H).

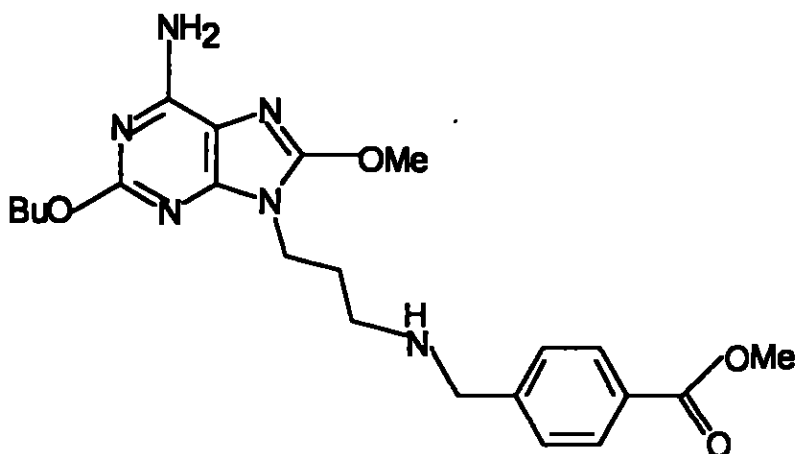
¹H NMR δ (CD₃OD) 7.89 (1H, s), 7.83-7.86 (1H, m), 7.27-7.39 (2H, m), 4.25 (2H, t), 3.91 (2H, t), 3.78 (2H, s), 2.62 (2H, t), 1.96-2.03 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-5

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

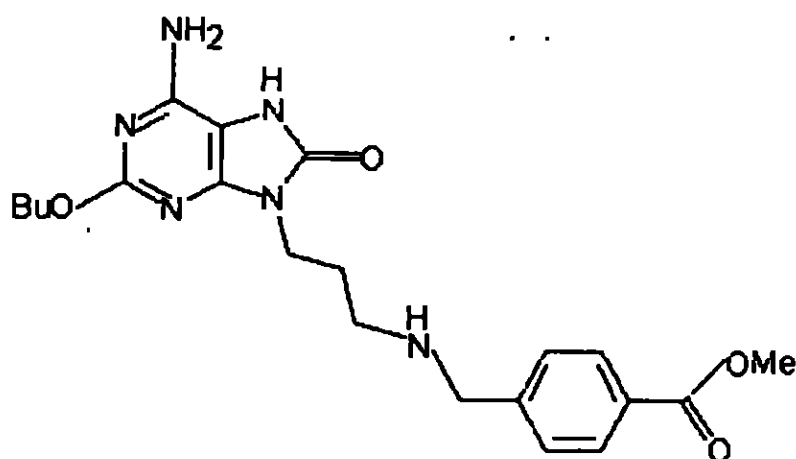


(i) Metil 4-([3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) propil] amino) metil) benzoato.



El compuesto titulo 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).

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

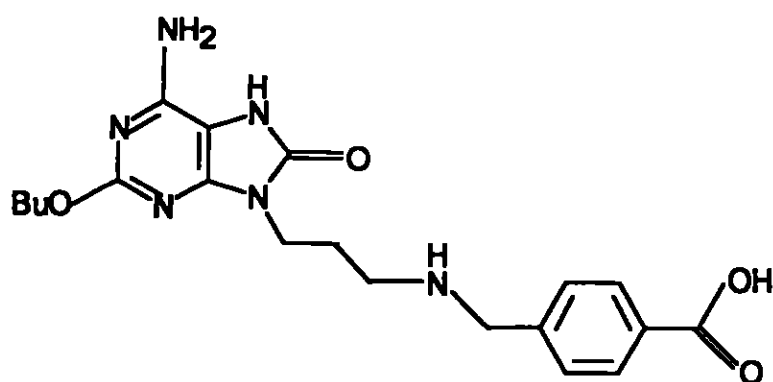


El compuesto titulo se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 6mg (11%); MS APCI + ve 429 (M + H).

- 20 $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 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

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



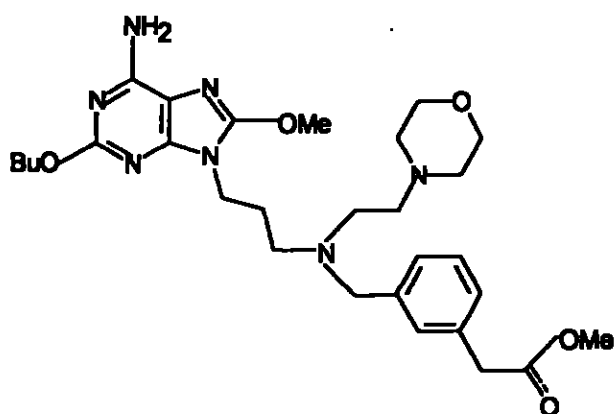
El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2-5 de manera similar a la del Ejemplo 2-2. Rendimiento: 2.6mg (50%);

MS APCI + ve 415 (M + H).

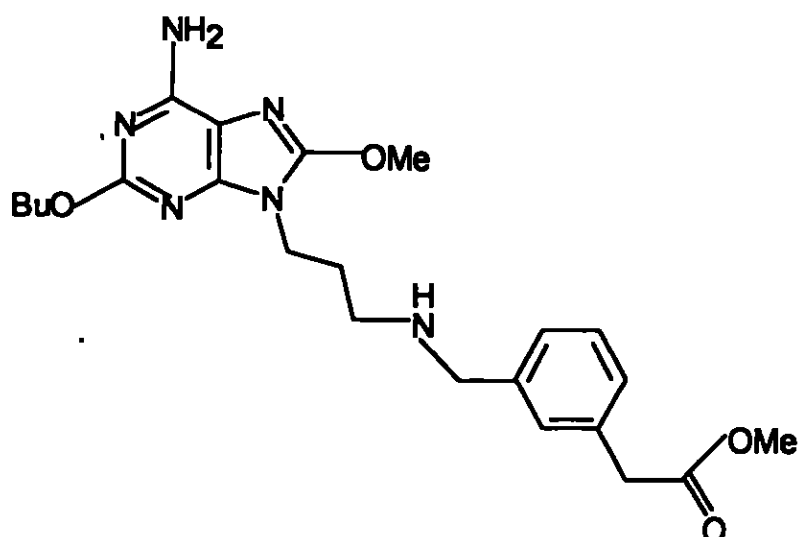
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.90-7.93 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 3.75 (2H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 0.99 (3H, t).

Ejemplo 2-7

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

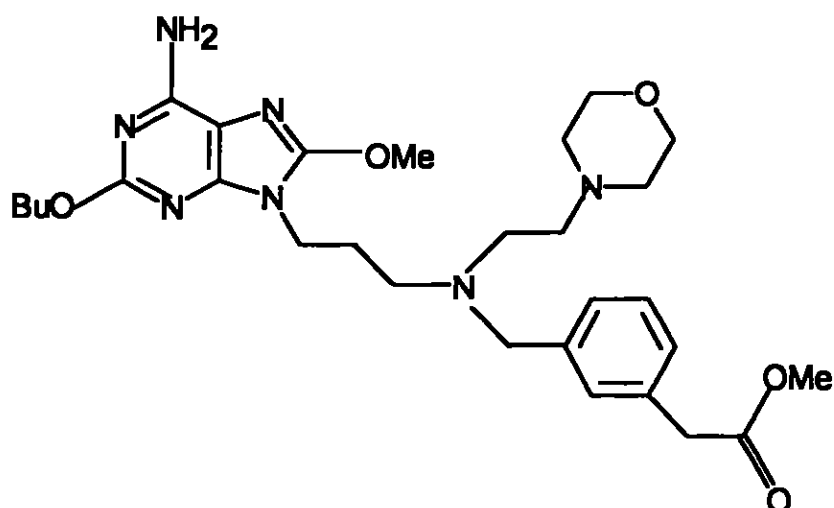


Metil [3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil]amino) metil) fenil] acetato.



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 APCL + 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

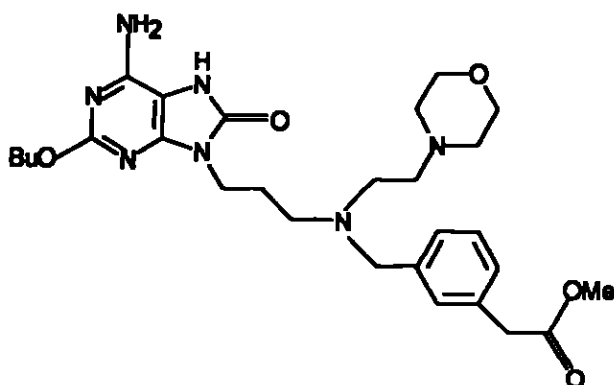


5

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 -
5 morfolin-4-iletil) amino] metil)fenil) acetato

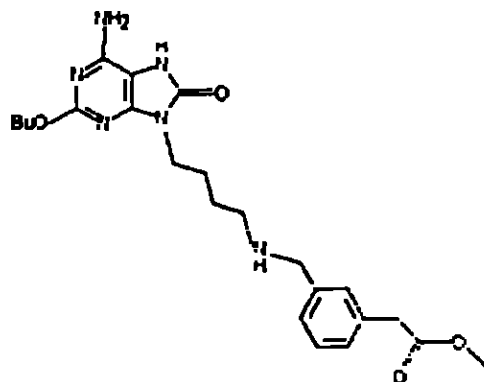


El compuesto título se obtuvo utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 etapa (ix). Rendimiento: 4mg (11%); MS APCI + ve 557 (M + H).

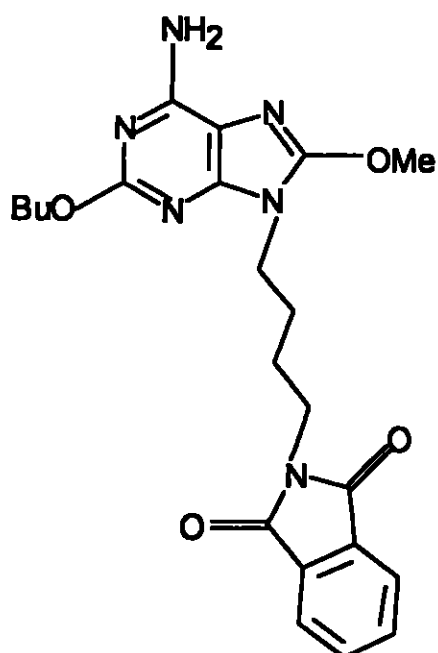
¹H NMR δ (CD₃OD) 7.12-7.25 (4H, m), 4.26 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.61-3.67 (13H, m), 2.42-2.63 (10H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-8

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

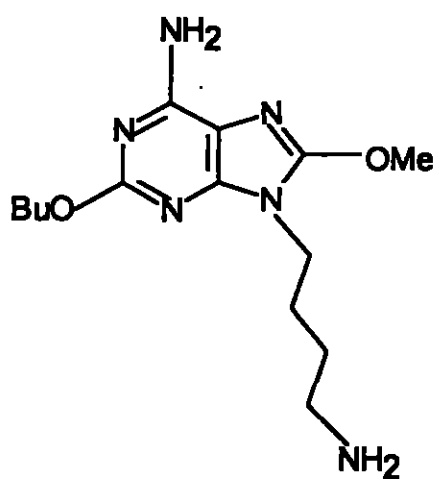


(i) 4-[2-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-9-il)butil]-1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-diona.



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).

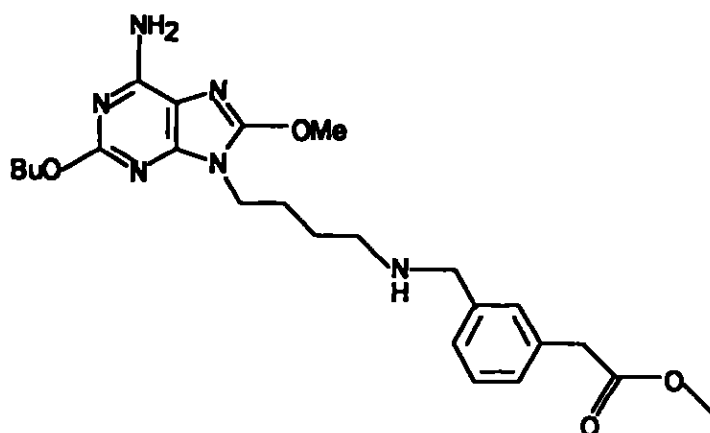
(ii) 9-(4-Aminobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9*H*-purin-6-amina.



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).

- 5 (iii) Metil [3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il) butil] amino} metil) fenil] acetato.

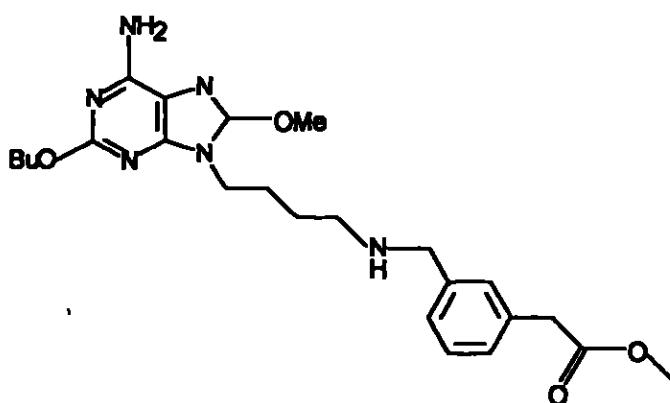
10



- 15 El compuesto título 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.

20



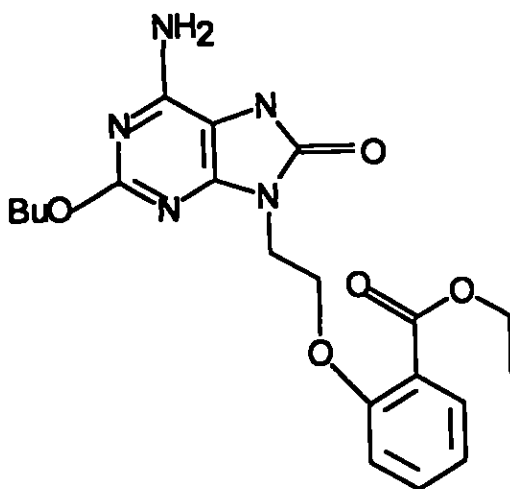
25

El compuesto título 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).

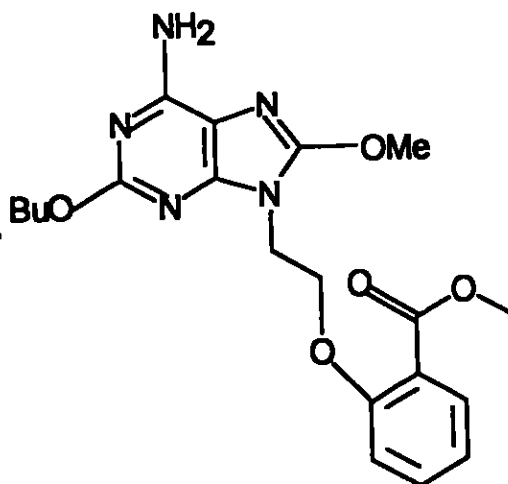
$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.08-7.26 (4H, m). 6.40 (2H, brs). 4.13 (2H, t). 3.59-3.68 (9H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 1.58-1.70 (4H, m), 1.31-1.44 (4H, m). 0.91 (3H, t).

Ejemplo 2-9

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

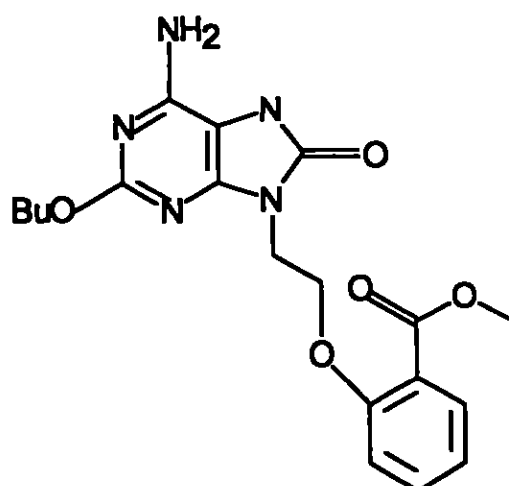


20 (i) Metil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etóxi]benzoato.



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 RPHPLC para dar el compuesto título. Rendimiento 0.768g (22%).

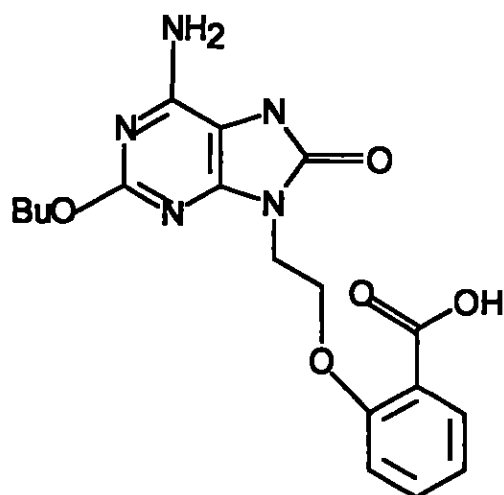
(ii) Metil 2-[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)etóxi]benzoato.



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.



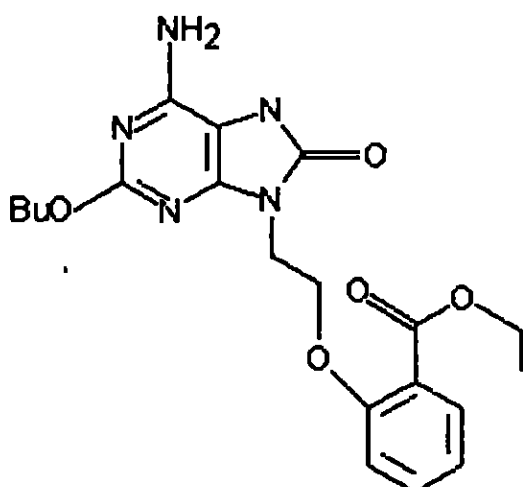
5

10 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

15 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-il) etóxi]benzoato.

20



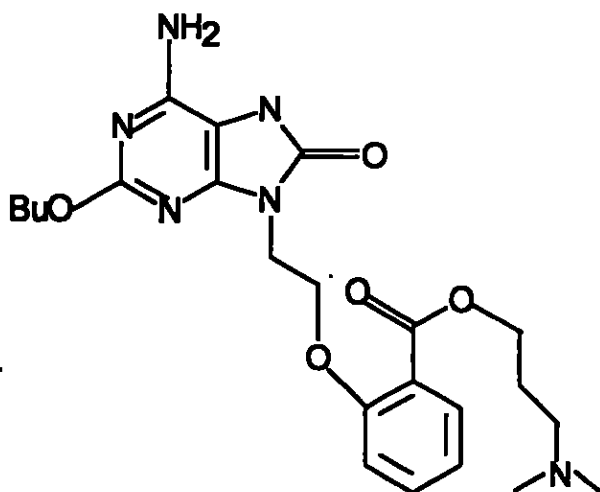
25

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%).

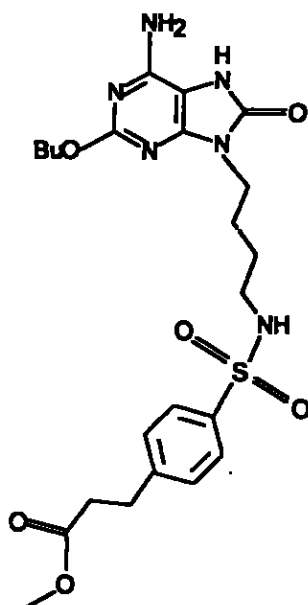
¹H NMR δ (DMSO d_6) 7.57 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.06 (2H, m), 4.04 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.11 (6H, s), 1.69 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.38 (1H, m), 0.90 (3H, t).

Ejemplo 2-11

10

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

15



20

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),

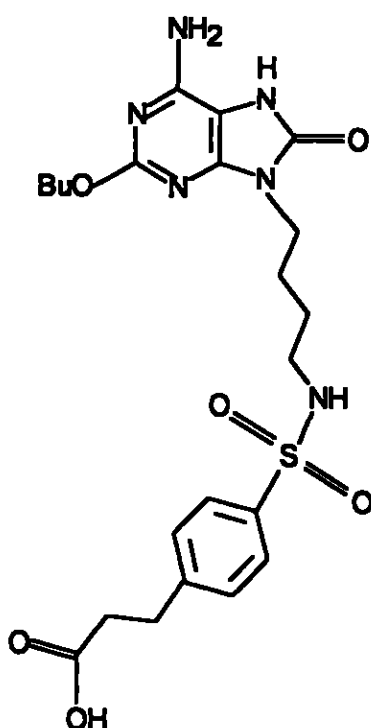
4.21(2H, t), 3.63 (2H, t), 3.58 (3H, s), 2.96-2.86 (2H, m), 2.80-2.60 (4H, m), 1.72-

5 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}

10 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

25 (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).

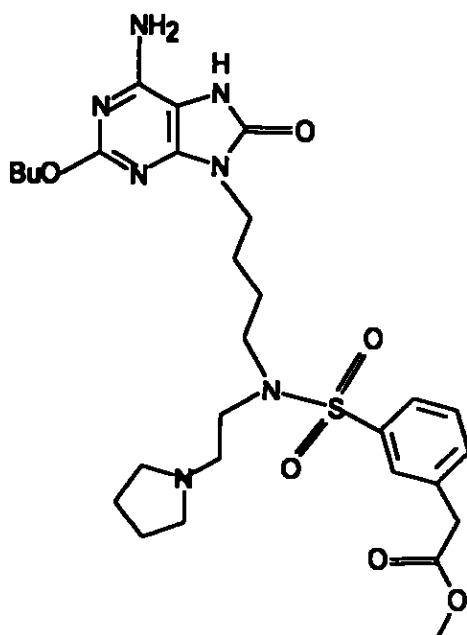
^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.66 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.31 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.57-2.51 (5H, m), 1.75-1.62 (4H, m), 1.51-1.33 (4H, m), 0.95 (3H, t).

5 Ejemplo 2-13

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

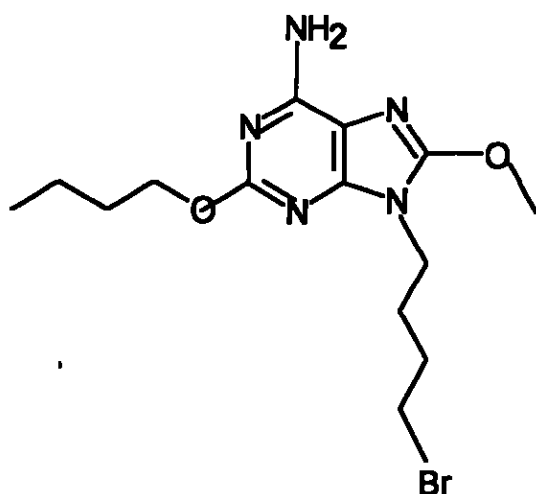
10

15



20 (i) 9-(4-Bromobutil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purina-6-amina.

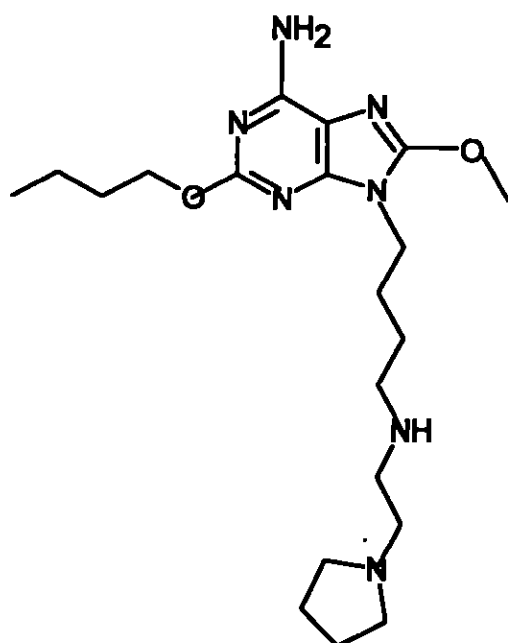
25



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).

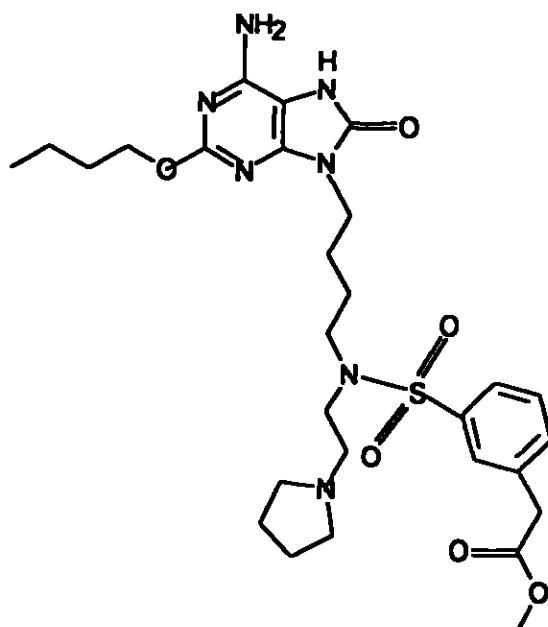
(ii) 2-Butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-pirrolidin-1-ilet) amino] butil} -9H- purin-6-amina.



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 título como un sólido blanco. Rendimiento 200mg (50%); MS APCI ve 406 (M + H).

^1H NMR δ (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 -
5 pirrolidin-1-iletil) amino] sulfonil} fenil) acetato.



10

15

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
20 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
25 apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 100mg (29%); MS APCI+ve 602 (M+H)

^1H NMR δ ($\text{DMSO } d_6$) 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

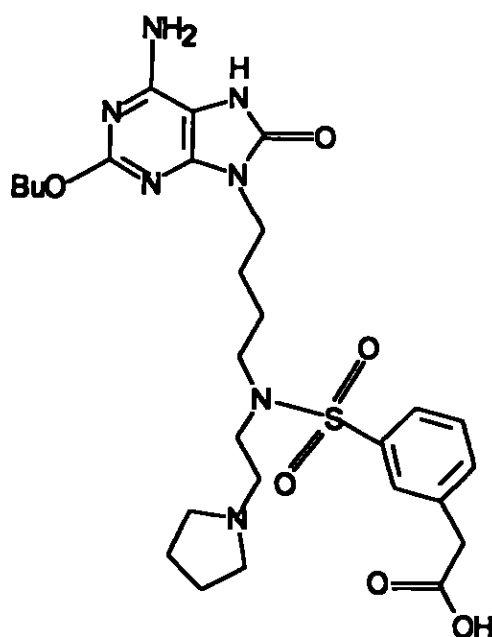
(5H, m), 0.91 (3H, t)

5

Ej mplo 2-14

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

10



15

20 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 título se obtuvo como un sólido blanco rendimiento:35mg (51%);punto de fusión 192-193 °C, MS APCI-ve 588 (M- H).

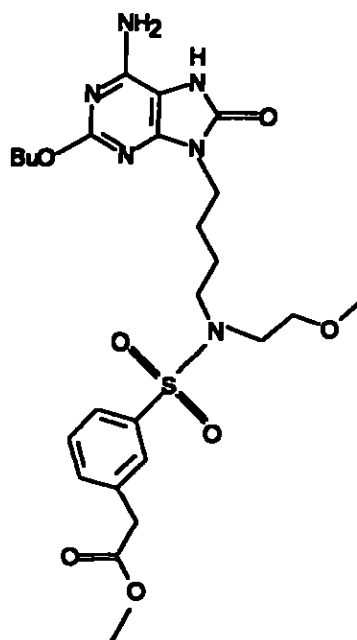
25 ¹H NMR δ (DMSO d₆), 7.69 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.55-7.43 (2H, m), 6.51 (2H, s), 4.13 (4H, t), 3.08 (4H, t), 2.43 (4H, t), 2.36-2.30 (4H, m), 1.69-1.55 (8H, m), 1.48-1.30 (6H, m), 0.91 (3H, t).

Ejempl 2-15

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

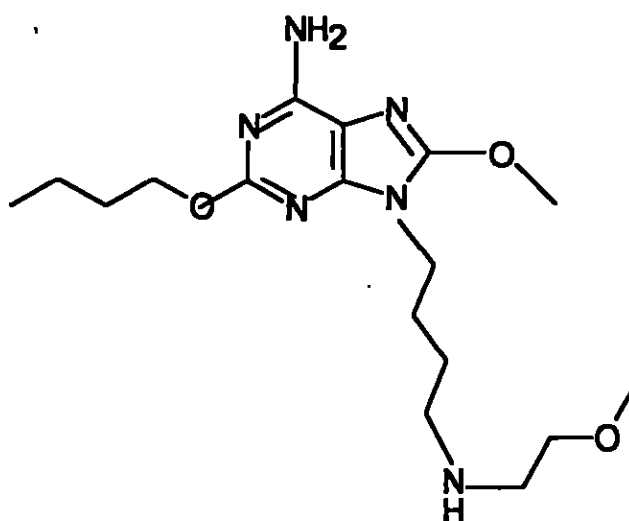
5

10



15 (i) 2-butoxi-8-metoxi-9-{4-[(2-metoxietil)amino]butil}-9H-purina-6- amina

20



25 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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 270mg (55%); punto de fusión 99-100°C. MS APCI+ve 367

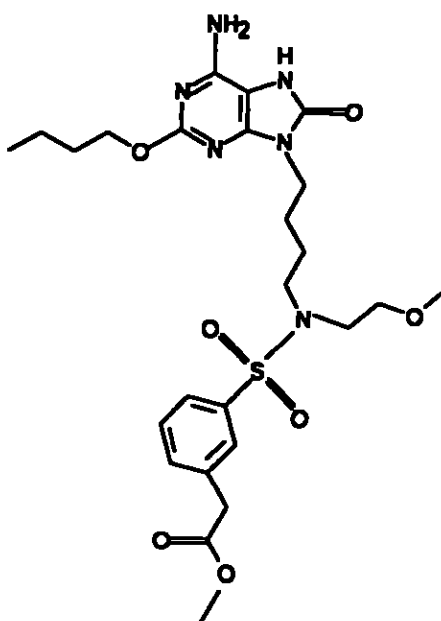
(M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

5

(ii) 2-butoxi-8-oxo-9-{4-[(3-metoxycarbonilmetil) fenilsulfonil (2-metoxietil) amino] butil-9H-purina-6-amina

10



15

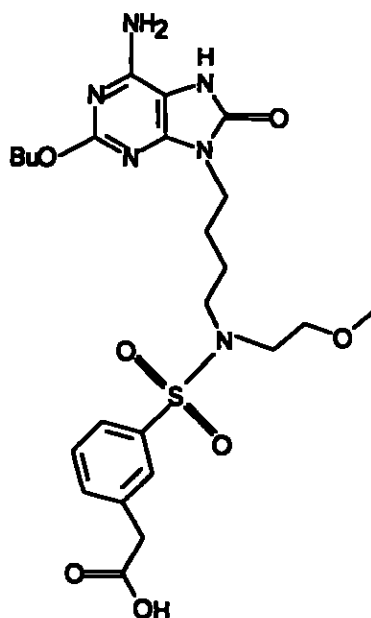
Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (230mg), metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (157mg) y trietilamina (0.09ml), el compuesto
título se obtuvo como un sólido blanco de la misma manera que en el
ejemplo 2-13 etapa (iii). Rendimiento: 170mg (48%); pf 182-183°C. MS
APCI+ve 565 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

25

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.

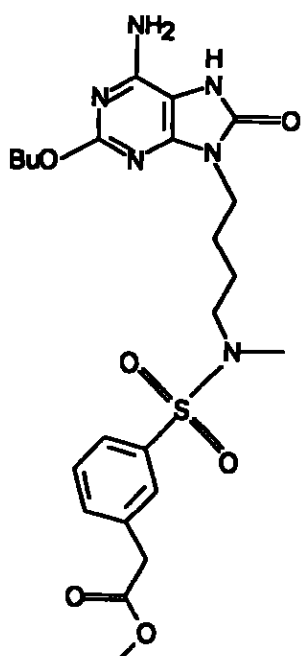


De la misma manera que en el ejemplo 2-12, utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-15 (100mg) y una solución mezclada de hidróxido de litio (20mg) en tetrahidrofurano (4mL)) y agua (2mL).se obtuvo el compuesto título como un sólido blanco desde dietil éter/ isohexano. Rendimiento: 60mg (61%);punto 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

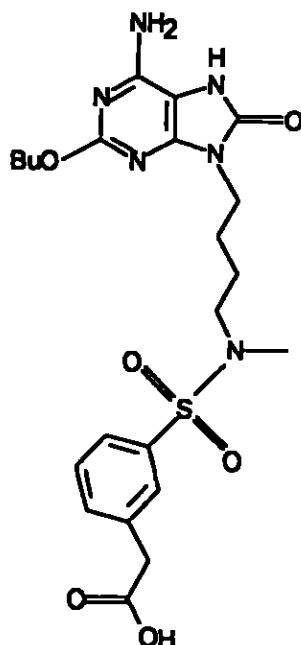


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (417mg) y una solución acuosa al 40% de etilamina (2ml) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5ml), y utilizado trietilamina (0.16ml) y metil 3-(clorosulfonil)fenil]acetato (278mg), el compuesto título 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).

Ej mplo 2-18

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

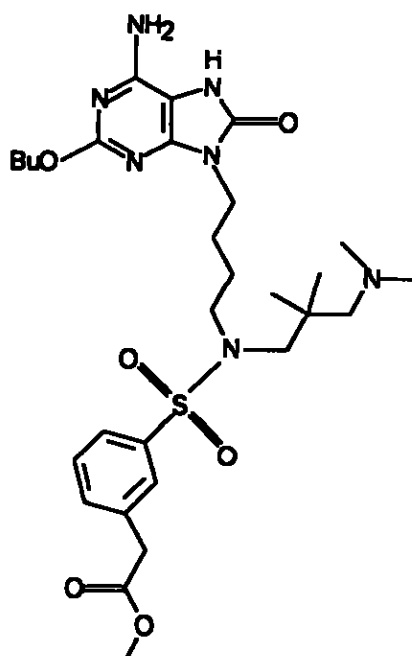


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-17 (100mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2ml), seguidamente por conducción de una reacción de la misma manera que en ejemplo 2-12, se obtuvo el compuesto título como un sólido blanco desde dietil éter/isohehexano. Rendimiento: 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.



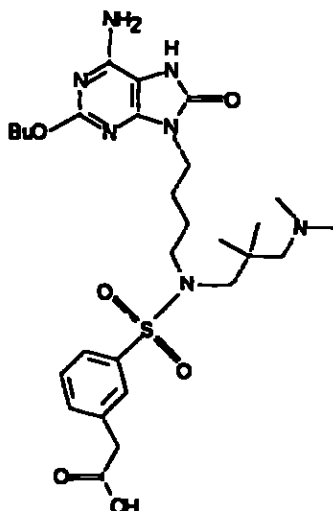
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (417mg), trietilamina(0.312ml) y N,N,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (146mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a presión reducida y se purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo190mg. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5ml). y utilizando trietilamina (0.13ml) y metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (112mg), se obtuvo el compuesto título 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

5



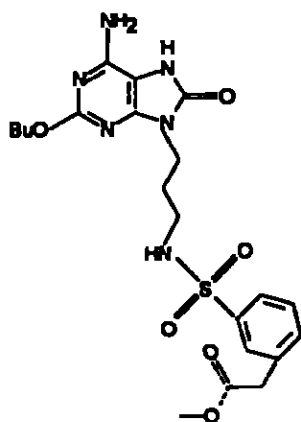
10 El compuesto obtenido en el ejemplo 2-19 (0.165g) e hidróxido de litio (45mg) se adicionó a tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2ml). De la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 80mg (51%); punto de fusión 175-176°C, MS APC-ve 604 (M-H).

15 ¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

20 Ejemplo 2-21

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

25



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 título como un sólido blanco.

5 Rendimiento 35mg (9%); punto de fusión 218-219°C, MS APCI+ve 493 (M+H).

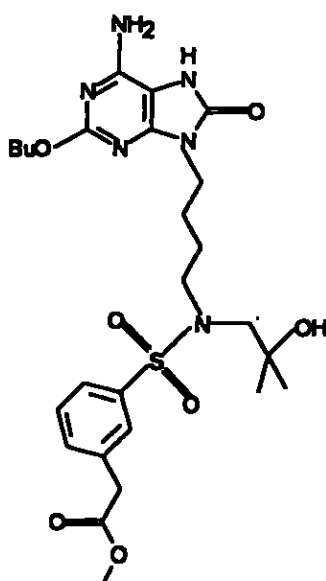
¹H NMR δ (DMSO d6) 7.71-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.43-7.20 (3H, m), 6.73 (1H, s), 4.16-4.09 (1H, m), 3.84 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.81-2.71 (1H, m), 2.51 (2H, s), 1.83-1.69 (2H, m), 1.68-1.56 (2H, m), 1.45-1.30 (2H, m),
10 1.14-1.05 (2H, m), 0.95-0.84 (3H, m).

Ejemplo 2-22

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

15

20



25

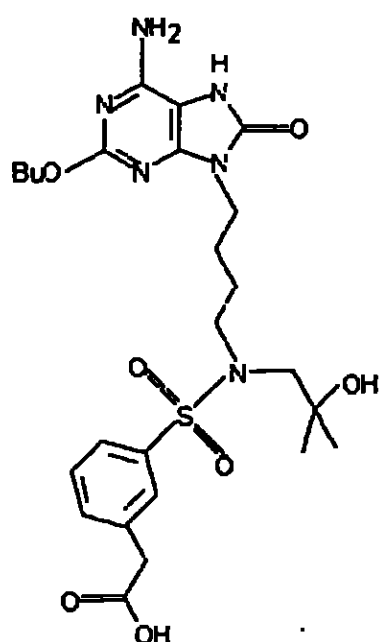
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (371mg) y 1-amino-2-metilpropano-2-ol (400mg) se disolvieron en acetonitrilo (5mL) y de la misma manera que en el ejemplo 2-19 usando trietilamina (0.055mL) y metil[3-(clorosulfonil)fenil]acetato (93mg) se condujo para dar el

compuesto título 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
5 (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-dihydro-9 H- purin -9-yl)butil](2-
10 hidroxi-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
25 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

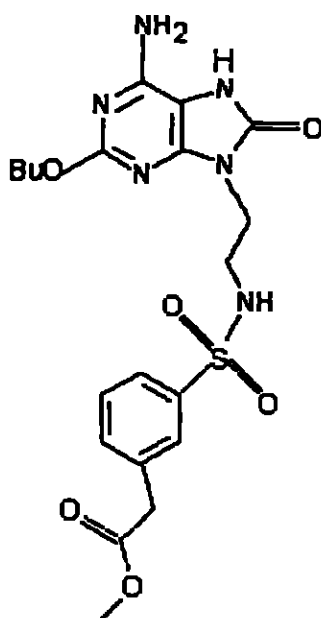
para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 23mg (34%); MS APCI+ve 565 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

5 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} sulfonyl)fenil] acetato.

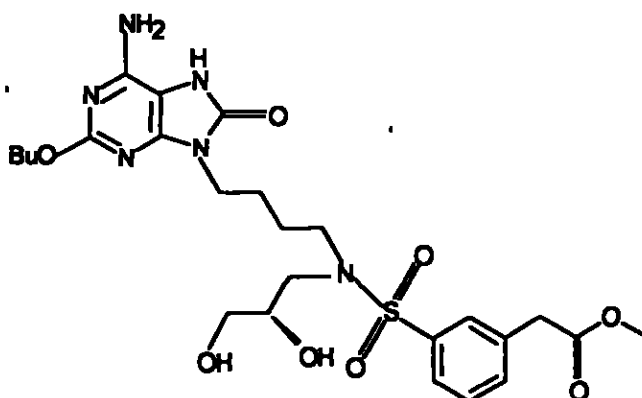


20 El compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (vii) (245mg), trietilamina (0.13ml) y metil [3-(clorosulfonyl)fenil]acetato (217mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii) fue conducida para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 40mg (9%); MS APCI+ve 479 (M+H).

25 ¹H NMR δ (DMSO d₆) 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] [(2R)- 2,3 -dihidroxiopropil] amino)sulfonil)fenil]acetato

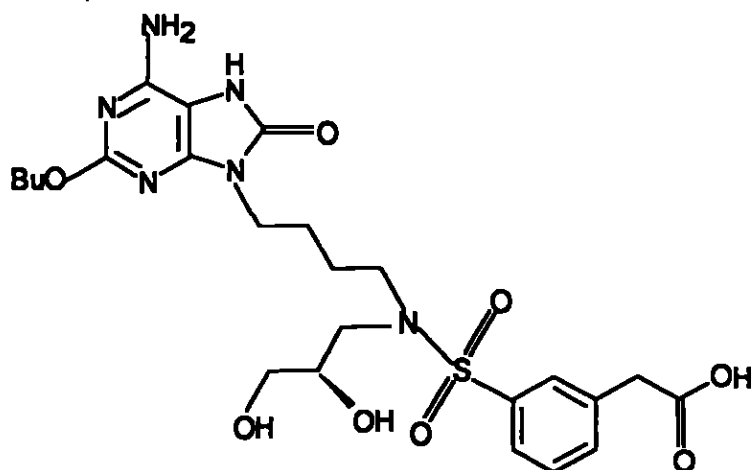


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (400mg), (2R)-3-aminopropano-1,2-diol (200mg) se disolvió en acetonitrilo (5ml) y el residuo gomoso 230 mg se obtuvo de la misma manera de la del ejemplo 2-13 etapa(ii). El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y de la misma manera que en el ejemplo 2-13 etapa (iii) se condujo usando trietilamina (0.090ml) y metil [3-(clorosulfonil) fenil] acetato (150mg) para dar el compuesto título 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-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] [(2R)- 2,3-dihidroxiopropil] amino)sulfonil)fenil]acético.



5

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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 58mg (60%); MS APCI +ve 567 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

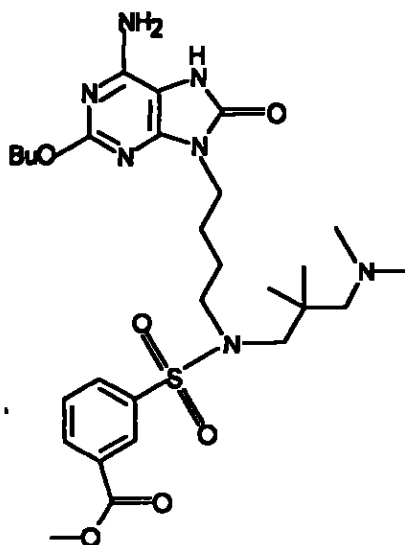
15

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

25



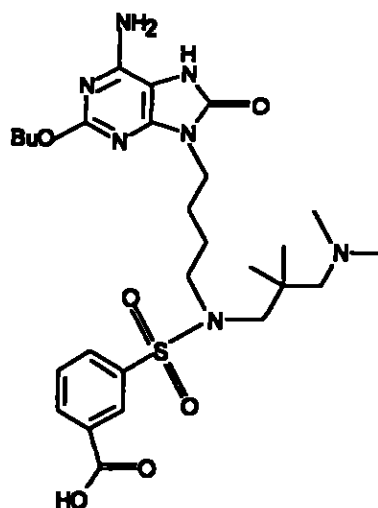
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (500mg) y *N,N*,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamino (1.5ml) se disolvió en acetonitrilo (10ml) y la reacción se condujo de la misma manera que en ejemplo 2-13 etapa (ii) para dar un residuo gomoso 383mg como trifluoroacetato.

5 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
10 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
15 purificó por RPHPLC. Fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto título como un sólido blanco.
Rendimiento: 8 mg (5%); MS APCI+ve 606 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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
20 (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).

Ejemplo 2-28

25 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

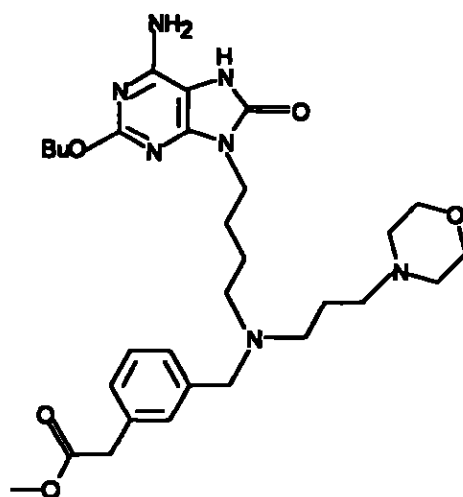


El compuesto título se obtuvo como un sólido blanco de la misma
manera 2-27. Rendimiento 38mg (23%); MS ESI+ve 592 (M+H).

^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).

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

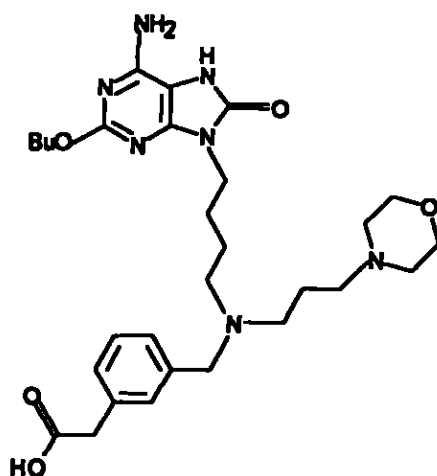


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (830mg) y (3-morfolin-4-ilpropil) amina (3ml) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y se concentró a presión reducida, y se purificó por RPHPLC. Fracciones
 5 apropiadas se concentraron 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
 10 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
 15 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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 460mg (57%); MS APCI+ve 584 (M+H).
 20 ¹H NMR δ (CDCl₃) 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

25

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



5

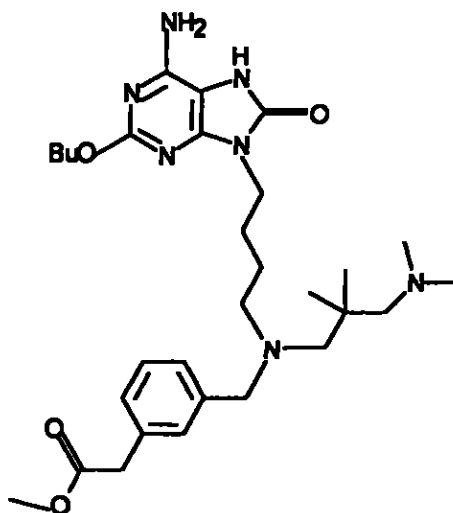
10 El compuesto obtenido en el ejemplo 2-29 (200mg) e hidróxido de litio (100 mg) se adicionó a tetrahidrofurano (15ml) y agua (5ml) y de la misma manera que como el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 130mg (66%); MS APCI+ve 570 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.30 (1H, s), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.95 (1H, m),
 15 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).

Ejemplo2-31

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.

20



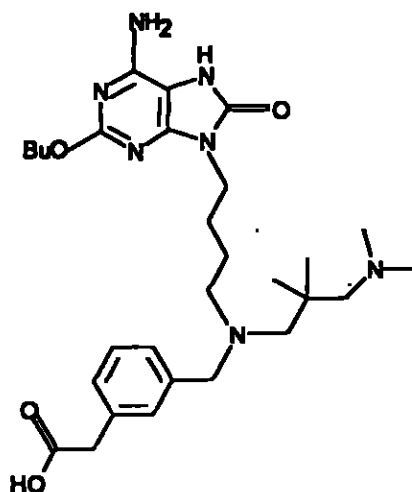
25

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
 5 título como un sólido blanco. Rendimiento: 60mg (13%); MS APCI+ve 570 (M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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),
 10 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-
 15 dimettilamino)- 2,2-dimetilpropil]amino} metil) fenil]acético

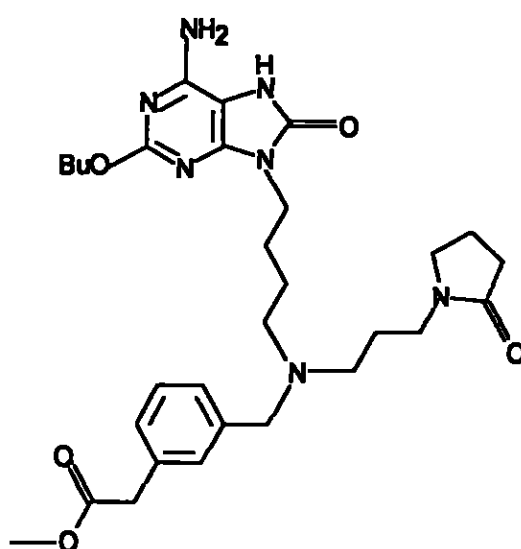


Usando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-31 (50 mg) e
 25 hidróxido de litio (15 mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 10mg (21%); punto de fusión 189-190°C, MS APCI+ve 556 (M+H).

^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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 200mg (48%); punto de fusión 115-116°C, MS APCI+ve 582 (M+H).

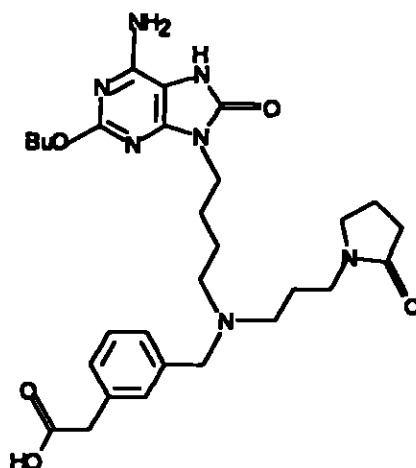
^1H NMR δ (CDCl₃) 10.46 (1H, s), 7.24-7.10 (4H, m), 5.88 (2H, s), 4.27 (2H, t), 3.87 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.27 (2H, t), 3.22-3.18 (2H, m), 2.41-2.32 (6H, m), 2.01-1.90 (2H, m), 1.82-1.55 (6H,

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-9*H*-purin -9-il)butil][3-

5 (2-oxopirrolidin -1-il)propil]amino}metil)fenil]acético



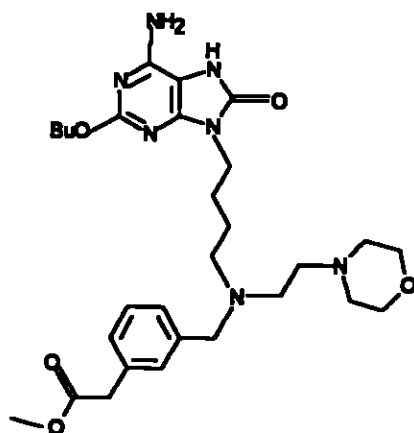
15 El compuesto obtenido en el ejemplo 2-33 (50mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (5ml) y agua (1ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 39mg (80%); MS APCI+ve 568 (M+H).

20 ¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

25 Ejemplo 2-35

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

5



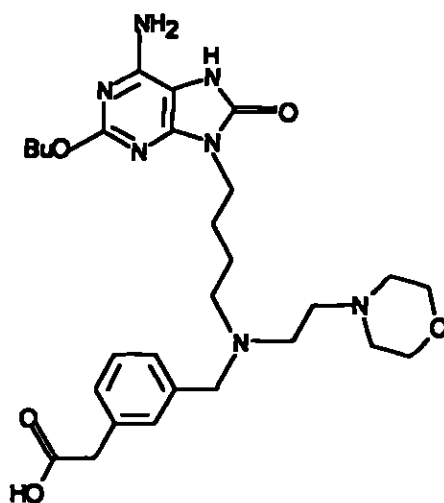
Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i)
 10 (500mg), (2-morfolin-4-iletíl)amina (1 ml), carbonato de potasio (206mg) y
 metil[3-(bromometil)fenil]acetato (180mg), y de la misma manera que
 para el ejemplo 2-29 se condujo para dar el compuesto título como un
 sólido blanco. Rendimiento: 100mg (13%); pf 189-190°C, MS APCI+ve
 570 (M+H).

15 ^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

20 Ácido (3-[[[4- (6-amino- 2- butoxi-8-oxo- 7,8-dihidro-9H-purin -9-il) butil]
 (2-morfolin -4-iletíl)amino]metil]fenil)acético.

25



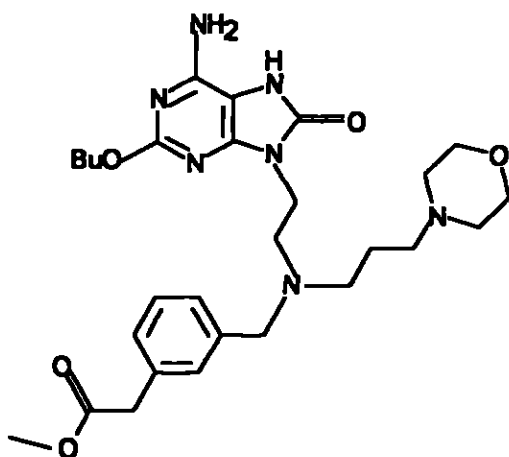
El compuesto obtenido en el ejemplo 2-35 (50mg) e hidróxido de litio (20mg) se adicionó a tetrahidrofurano (5ml) y agua (1ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-12 se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 35mg (76%); MS APCI+ve

5 556 (M+H).

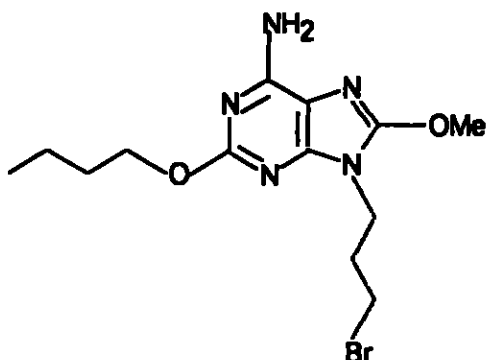
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.95 (1H, s), 7.25-7.07 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.65 (2H, t), 3.53-3.46 (6H, m), 2.51 (2H, s), 2.47-2.37 (4H, m), 2.35-2.21 (6H, m), 1.70-1.59 (4H, m), 1.44-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t).

10 Ejemplo 2-37

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-bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purina-6-amina.

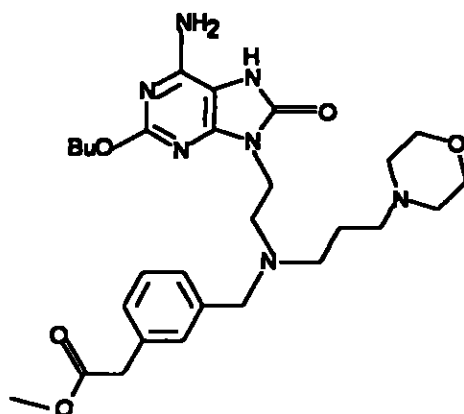


El compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (v) (2g), carbonato de potasio (3.7g) y 1,3-dibromopropano (2.85ml) se adicionó a dimetilformamida (5ml), y de la misma manera que para el ejemplo 2-13 etapa (i) se condujo para dar el compuesto título como un sólido blanco.

5 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).

10 (ii) 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



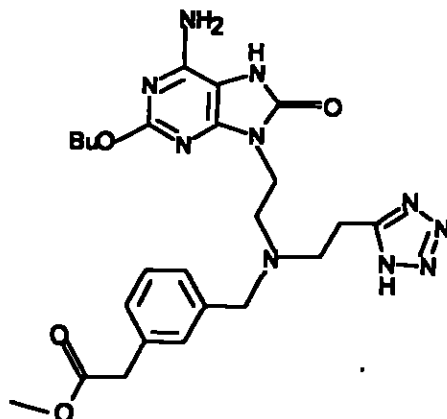
15

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (481mg), (2-morfolin-4-iletíl)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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 57mg (7%); punto de fusión 200-201°C, MS APCI+ve 570 (M+H).

25 ^1H NMR δ ($\text{DMSO } d_6$) 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 2-38

Metil[3-({[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-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 título como un

5 s'ido blanco, Rendimiento: 10mg (2%); MS APCI+ve 553 (M+H).

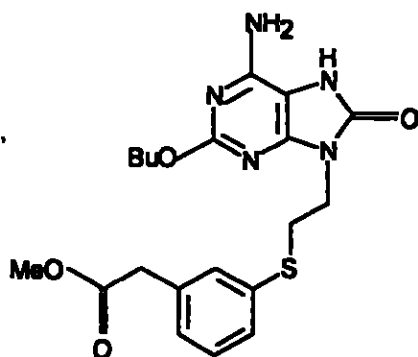
^1H NMR δ (CDCl_3) 7.23-6.98 (4H, m), 4.24 (2H, t), 3.97-3.86 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.22-3.10 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.77-2.60 (2H, m), 2.29-1.95 (2H, m), 1.86-1.66 (4H, m), 1.62-1.31 (4H, m), 0.94 (3H, t)

10

Ejemplo 2-39

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

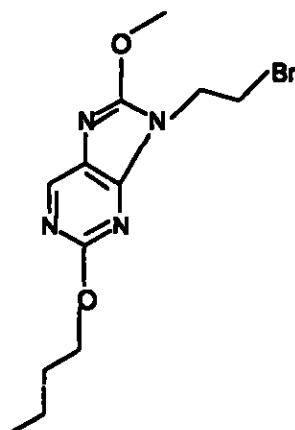
15



20

(i) 9- (2 - Bromoetil)-2- butoxi-8-metoxi-9 H- purin -6-amina

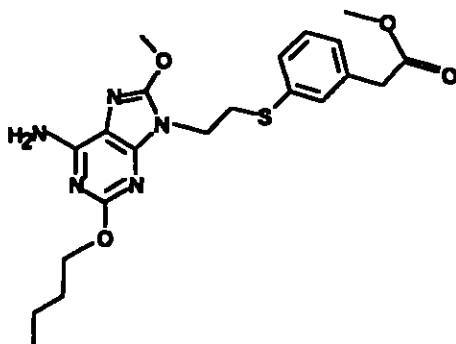
25



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 titulo 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).

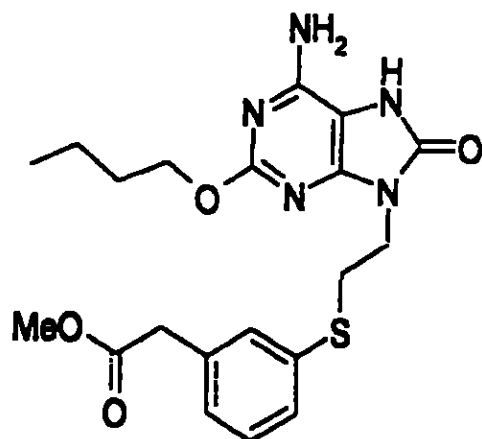
(ii) Metil(3-[[2- (6 -amino- 2 - butoxi-8-metoxi-9H- purin -9- il) etil]tio]-fenil)acetate.



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 completo y la purificación por RPHPLC fue conducida para dar el compuesto titulo como un sólido incoloro. Rendimiento: 150mg (58%).

^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 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)acetat .

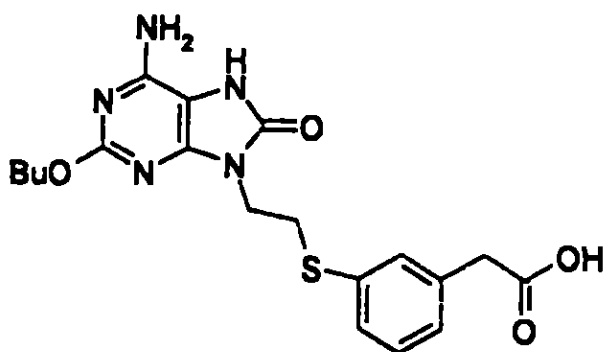


El compuesto obtenido en la (ii) (135mg) y solución de ácido
 clohídrico 6N (2ml) en acetonitrilo (10ml) se agitó con calentamiento
 durante 17 horas. La mezcla reaccinante se concentró a sequedad, y
 5 se adicionaron a ella metanol (20ml) ácido clohídrico 4N-dioxano. La
 mezcla se calentó a reflujo 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 hidrogencarbonato de
 sodio y acetate de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró
 10 a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto
 título, como un sólido incoloro. Rendimiento: 13mg (10%); punto de
 fusión 232-233°C, MS APCI+ve 432 (M+H).

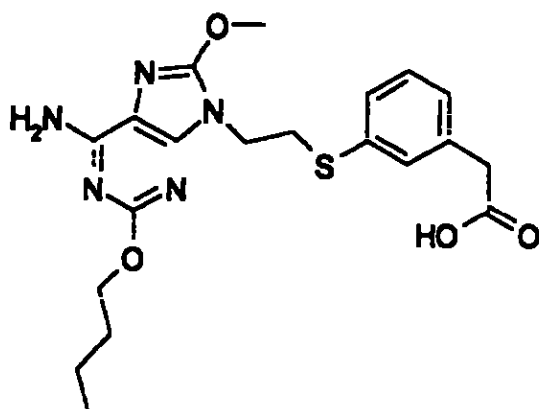
¹H NMR 6 (DMSO d₆ + CD₃OD) 7.24 (2H, m), 7.17 (2H, t), 7.04 (1H, d),
 4.22 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.37 (2H, t), 1.73
 15 (2H, quinteto), 1.48 (2H, sexteto), 0.98 (3H, t).

Ejemplo 2-40

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



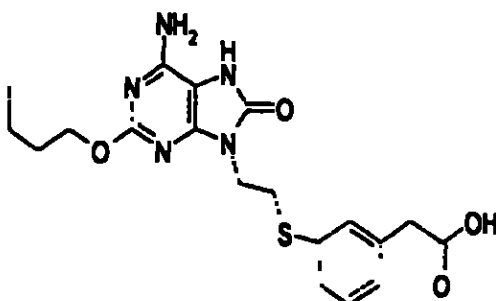
(i) Ácido (3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9il)etil]tio}fnil)acético



5 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 título. Rendimiento: 70mg (28%); MS APCI+ve 432 (M+H).

1H NMR δ (DMSO d_6) 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).

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



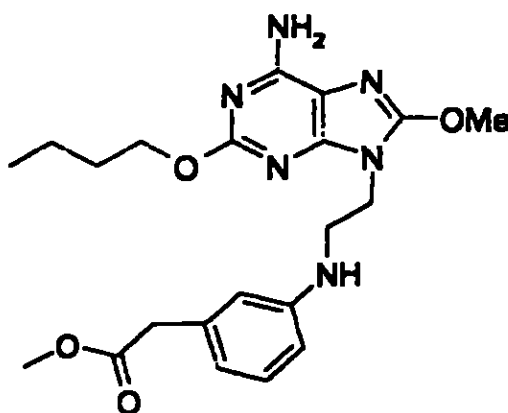
El compuesto obtenido en la etapa (i) (70mg) se adicionó a tetrahidrofurano (10ml) y ácido clorhídrico 6N (2ml). y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se removió por destilación a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto
5 título como un sólido. Rendimiento: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

^1H NMR δ (DMSO d_6) 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).

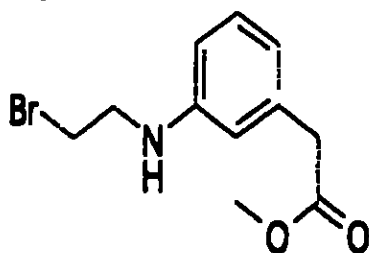
10

Ejemplo 2-41

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



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



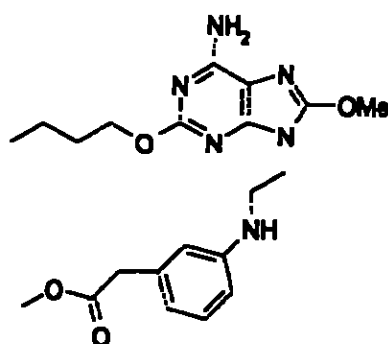
Metil (3-aminofenil) acetato (1g) y 1,2-dibromoetano (5ml) se calentaron a 100°C durante 5 horas. Después del enfriamiento, el

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 (CDCl_3) 7.14 (1H, t), 6.66 (1H, d), 6.59-6.52 (2H, m), 3.69

5 (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



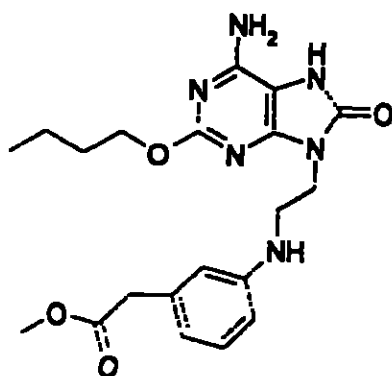
10

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

15 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 título como un sólido incoloro. Rendimiento: 200mg (82%); punto de fusión 119-120°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

20 ^1H NMR δ ($\text{DMSO } d_6$) 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-il)-otil]mino}fenil)acetato

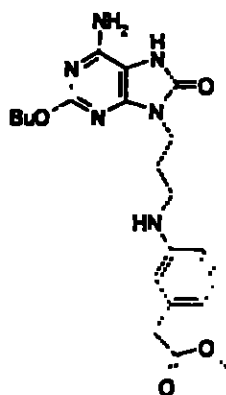


A la solución del compuesto obtenido en la etapa (ii) (200mg) en metanol (15ml) se adicionó dioxano 4N (5ml) con agitación, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto título como un sólido incoloro. Rendimiento: 13mg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

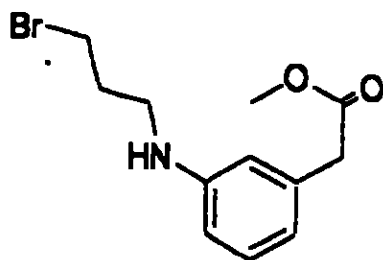
¹H NMR δ (DMSO d₆ + CD₃OD) 7.01 (1H, t), 6.59-6.43 (3H, m), 4.20 (2H, t), 4.01-3.91 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.46-3.38 (2H, m), 1.70 (2H, quinteto), 1.45 (2H, sexteto), 0.96 (3H, t).

Ejemplo 2-42

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



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

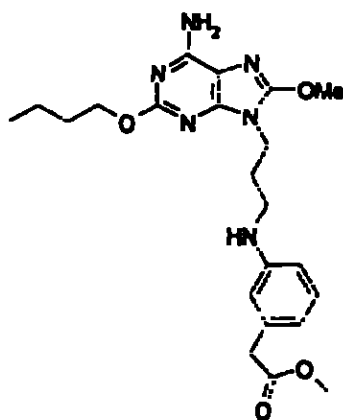


Usando 1,3-dibromopropano (1.7 mL) y metil 3-aminofenol acetato (280mg), de la misma manera como en el ejemplo 2-41 etapa (i) se condujo para dar el compuesto título como un sólido. Rendimiento:

5 200mg (70%).

^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

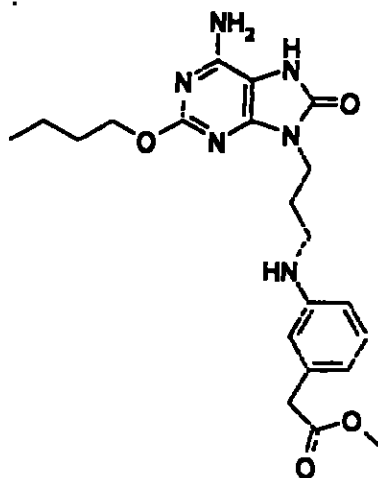


10

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 título como un sólido. Rendimiento: 220mg (87%); pf 129-130°C, MS APCI+ve 443 (M+H).

15 ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 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



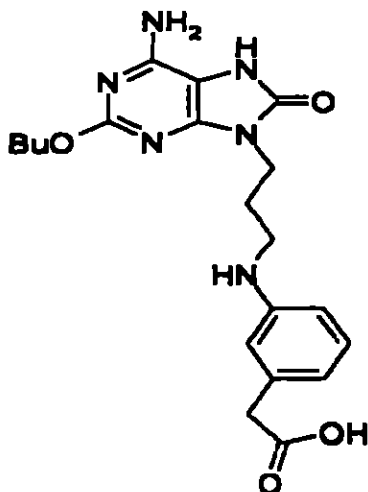
Usando el compuesto obtenido en la etapa (ii), de la misma manera que en el ejemplo 2-41 en la etapa (iii) se hizo para dar el compuesto título como un sólido. Rendimiento: 63mg (31%): pf 208-

5 209°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).

10 Ejemplo 2-43

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



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 título como un sólido incoloro.

5 Rendimiento: 14mg (21%); pf 247°C, MS APCI-ve 413 (M-H).

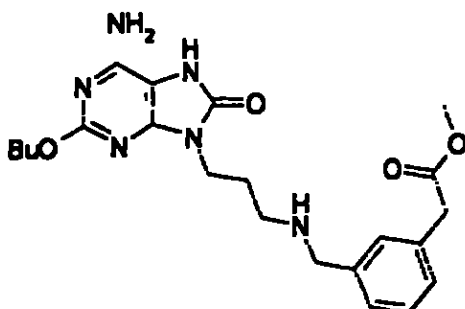
¹H NMR δ (DMSO d₆) 6.85 (1H, t), 6.73-6.45 (2H, brs), 6.35 (2H, d), 6.28 (1H, d), 5.42 (1H, t), 4.11 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.08 (2H, s), 2.99-2.88 (2H, m), 1.92-1.80 (2H, m), 1.63 (2H, quinteto), 1.39 (2H, sexteto), 0.92 (3H, t).

10

Ejemplo 2-44

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

15



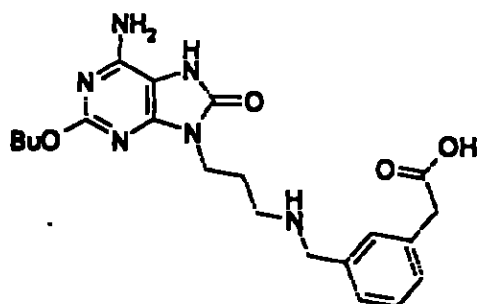
Utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 2-7 etapa (i) (180mg), de la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el compuesto título como un sólido. Rendimiento: 55mg

20 (32%); MS APCI+ve 443 (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 7.29 (4H, m), 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

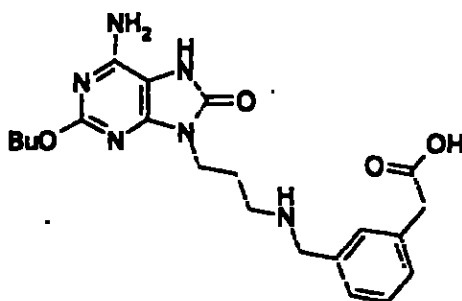
Ácido ([3-([3- (6- amino- 2 - butoxi-8- metoxi-9 *H*- purin -9-il) propil] amino} metil) fenil] acetico.



- 5 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 título. Rendimiento: 26mg (89%); MS APCI+ve 429(M+H).
- ¹H NMR δ (DMSO d6) 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
- 10 (2H, m), 1.73 (2H, quinteto), 1.42 (2H, sexteto), 0.94 (3H, t).

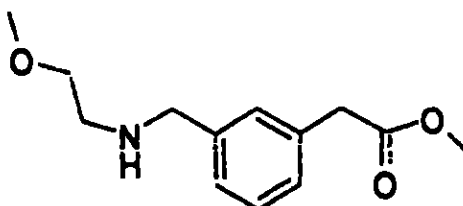
Ejemplo 2-46

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



15

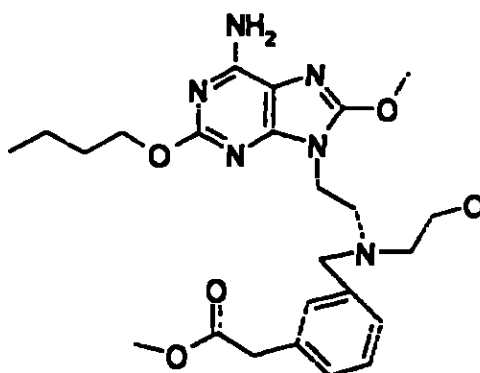
(i) Metil (3-[[[2-(2-metoxietil) amino] metil}fenil)acetato oxalato



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-il)etil](2-metoxietil) amino]metil]fenil)acetato.



Una suspension 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 título 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).

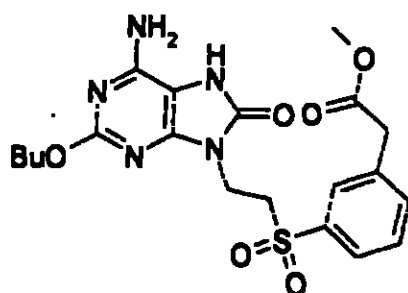
(iii) Metil3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) etil](2-

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).

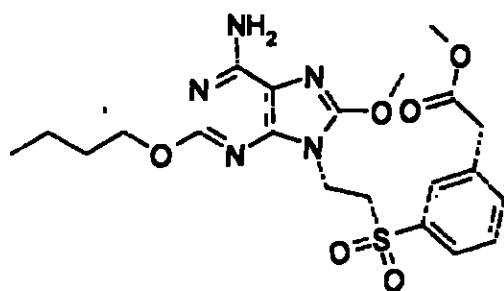
5

Ejemplo 2-48

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



- 10 (i) Metil(3-[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil]sulfonil}fenil) acetato.



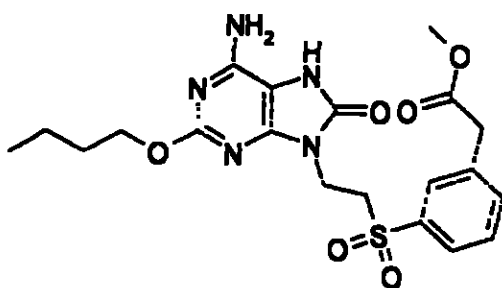
- El compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (ii) (200mg) se disolvió en agua (15 ml), se agregaron juntos acetona (20 ml). y Oxone® (610 mg) con suficiente carbonato de sodio para mantener condiciones básicas y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A la solución de la reacción se le 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 título como un sólido incoloro. Rendimiento: 90mg

(42%); MS APCI+ve 478 (M+H).

^1H NMR δ (CD_3OD) 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).

5

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

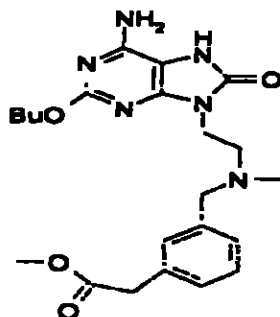


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (i) (80mg), de la
10 misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el
compuesto título como un sólido incoloro. Rendimiento: 30mg (38%); pf
246-247°C, MS APCI +ve 464 (M + H).

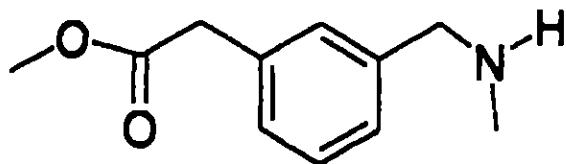
^1H NMR δ ($\text{DMSO } d_6$) 9.78 (1H, s), 7.77-7.73 (2H, m), 7.60-7.58 (1H, m),
7.53 (1H, t), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.82 (2H, t), 3.78 (2H,
15 s), 3.63 (3H, s), 1.65 (2H, quinteto), 1.40 (2H, sexteto), 0.93 (3H, t).

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



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

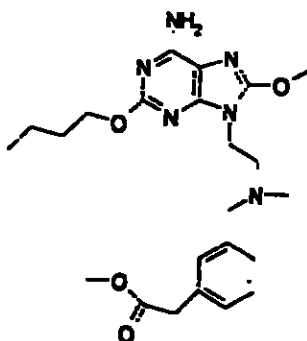


A la solución acuosa de metil amina 40% (10 mL) se adicionó
 5 metil 3-(bromometil) fenil] acetato (3g). La mezcla se agitó durante 0.5
 horas, Se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión
 reducida. El residuo se disolvió en etanol (100ml) y ácido acético
 (10ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1
 10 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
 15 dar un aceite (1g). Al aceite obtenido, en etanol (5ml) se le adicionó
 ácido oxálico(467) para dar el compuesto título 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).

20

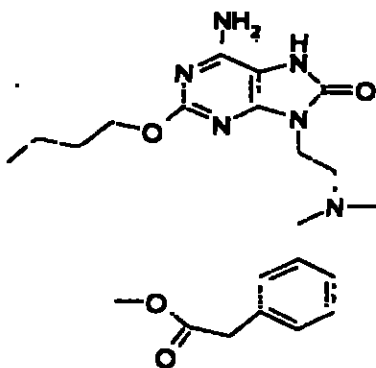
(ii) Metil (3-[[[2-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)etil] (metil)
 amino] metil]fenil) acetato



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
5 manera como en el ejemplo 2-46 etapa(ii) para dar el compuesto título
como un sólido incoloro. Rendimiento: 130mg (33%); MS APCI+ve 457
(M+H).

¹H NMR δ (CD₃OD) 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),
10 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-9H-purin-9-il) etil)
(metil) amino]metil}fenil)acetato.



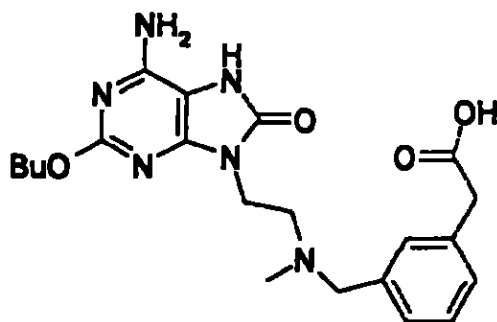
Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (125mg), de la
misma manera que en el ejemplo 2-41 etapa (iii) se condujo para dar el
compuesto título como una crema sólida coloreada. Rendimiento: 85mg
(97%); MS APCI+ve 443 (M+H).

^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).

5

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.



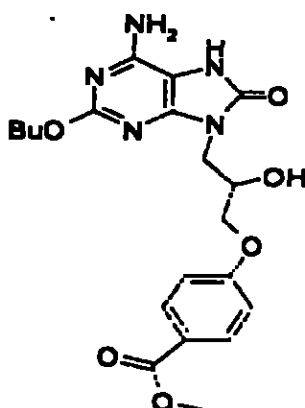
10

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 título como un sólido. Rendimiento: 35mg (60%); pf 164-166°C, MS APCI-ve 427 (M-H).

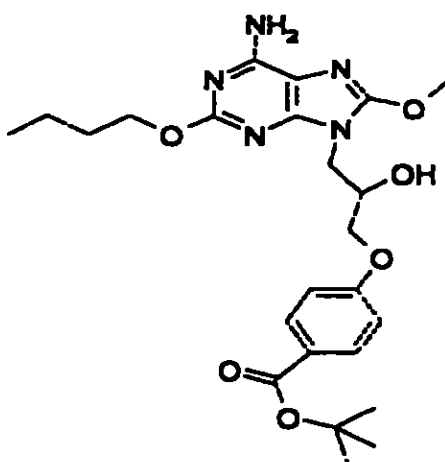
15 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.90 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.45 (4H, d), 2.64 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.59 (2H, quinteto), 1.34 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 2-51

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



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

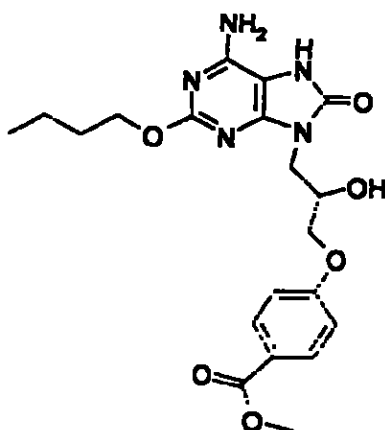


5 Una suspension del compuesto obtenido en el ejemplo 2-1 etapa (v) (330mg), *ter*-butil4-(oxilan-2-ilmetoxi)benzoato (256mg) y carbonato de potasio (365mg) en 2-metilpropano-2-ol (2.5ml) se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se hizo reparto entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró a presión

10 reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo:isohexano, 8: 2) para dar el compuesto título 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-9*H*-purin-il)-2-

15 hidroxipropoxi] benzoato.

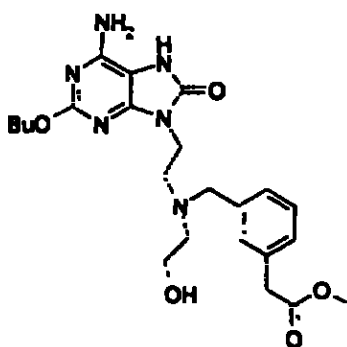


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa(i) (260mg), se condujo de la misma manera que el ejemplo 2-41 etapa(iii) para dar el compuesto título, como un sólido. Rendimiento: 35mg (15%); MS APCI+ve 432 (M+H).

^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).

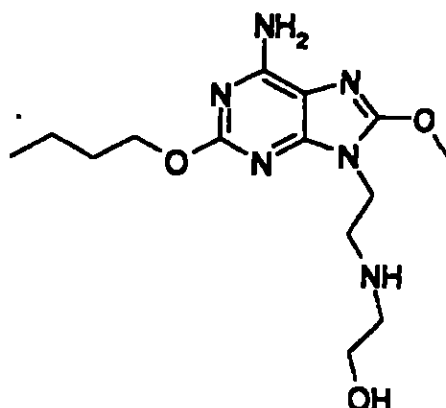
10 Ejemplo 2-52

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



15

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

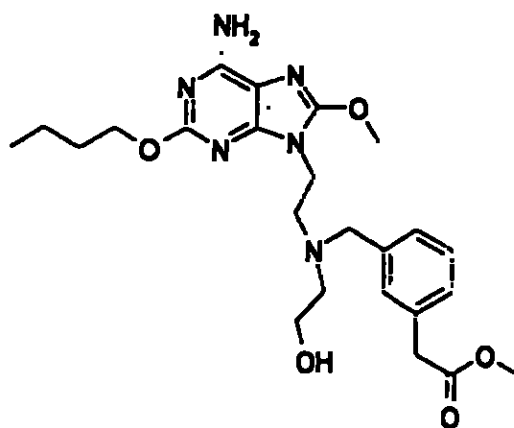


Al compuesto obtenido en el ejemplo 2-39 etapa (i) (300mg) en acetonitrilo (5ml) se adicionó 2-aminoetanol (265mg) y se calentó a 70°C por 24 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: amoníaco 7N-metanol 95: 5) para dar el compuesto título. Rendimiento: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

^1H NMR δ (CDCl_3) 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).

10

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



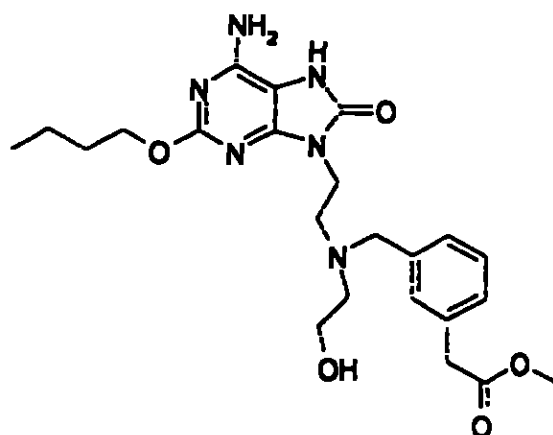
Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa (i) (270mg).metil [3-(bromometil)fenil]acetato (245mg) y carbonato de potasio (140mg) en acetonitrilo (3ml) se sgitó a temperature ambiente durante 24 horas. Al

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 amoniaco-metanol, 95:5) para dar el compuesto título como un sólido incoloro. Rendimiento 170mg (42%); MS APCI+ve 487(M+H).

¹H NMR δ (CDCl₃) 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).

10

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

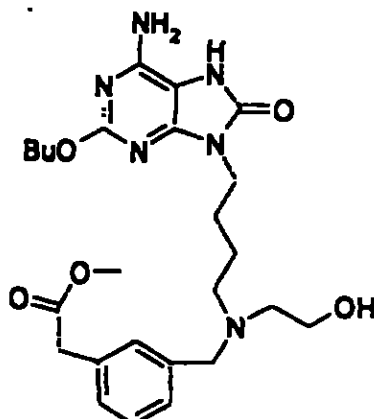


Utilizando el compuesto obtenido en la etapa (ii) (170mg), se condujo de la misma manera que para el ejemplo 2-41 etapa (iii) para dar el compuesto título como un sólido incoloro. Rendimiento: 150mg (91%); MS APCI+ 473+ve (M+H).

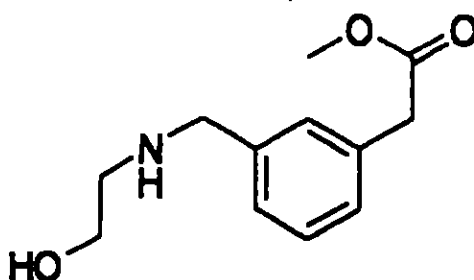
¹H NMR δ (DMSO d₆) 9.81 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.03-6.98 (3H, m), 6.36 (2H, s), 4.34 (1H, t), 4.05 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.39 (2H, q), 2.73, (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.58 (2H, quinteto), 1.35 (2H, sexteto), 0.89 (3H, t).

Ejempl 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.



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

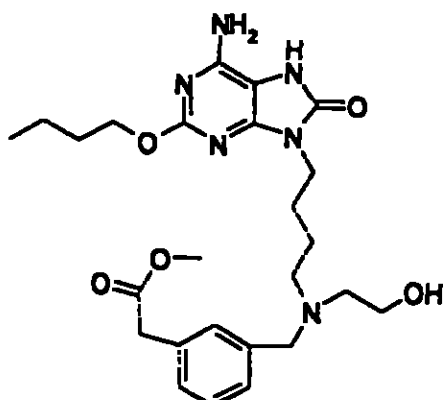


Utilizando 2-aminopropanol (2.5ml), se condujo de la misma manera que
n el ejemplo 2-46 etapa (i) para dar el compuesto título como un sólido

10 incoloro Rendimiento: 250mg (39%).

¹H NMR (DMSO d₆) 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- il)butil](2 -**
15 **hidroxietil)amino]metil}fenil)acetato fumarato**

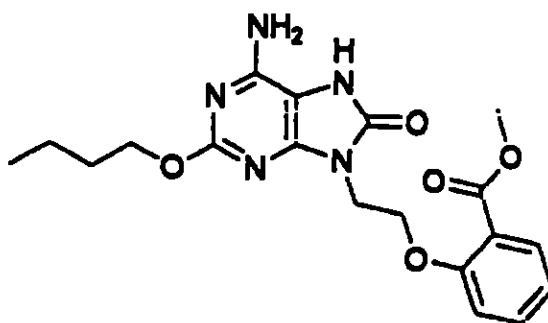


Una suspensión del compuesto obtenido en el ejemplo 2-13 etapa (i) (200mg), el compuesto obtenido en la etapa (i)(170mg) y carbonato de potasio(300mg) en dimetilformamida (5ml) se agitó a 70°C toda la noche, y al producto resultante se le adicionó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la 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 título. Rendimiento: 19mg (6%); MS APCI+ 501ve (M+H).

¹H NMR δ (DMSO d₆) 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).

Ej mplo 3

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

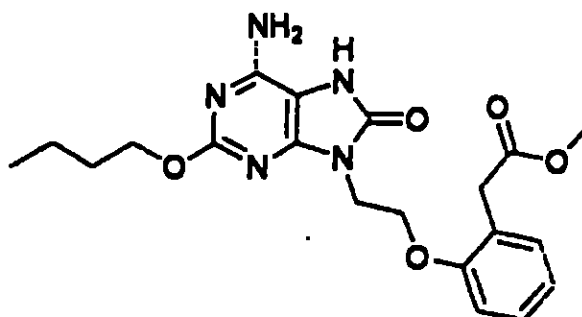


El compuesto título se obtuvo de la misma manera que para el ejemplo 1

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

10 Ejemplo 4

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

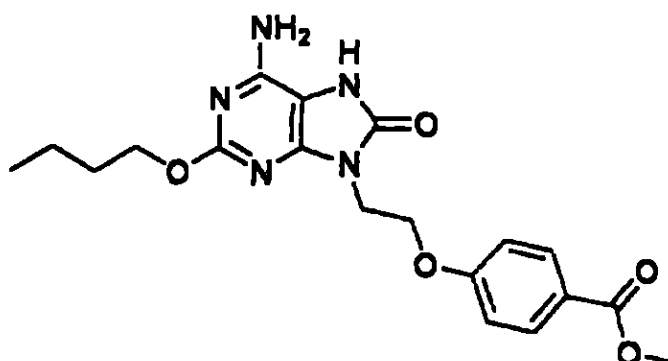


El compuesto título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Ejempl 5

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

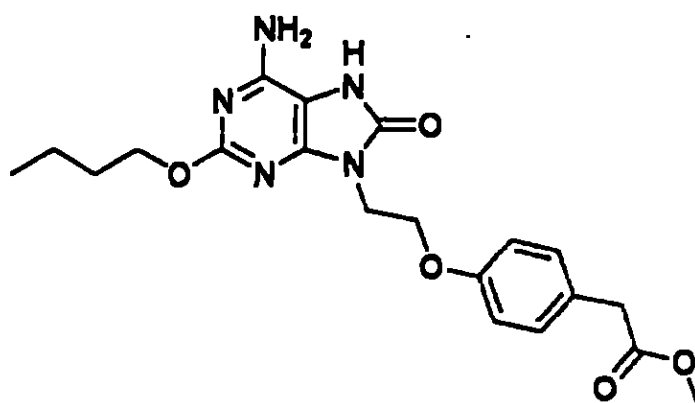


El compuesto tituló se obtuvo por el mismo método del ejemplo 1

- 5 ^1H NMR (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).

10 **Ejemplo 6**

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



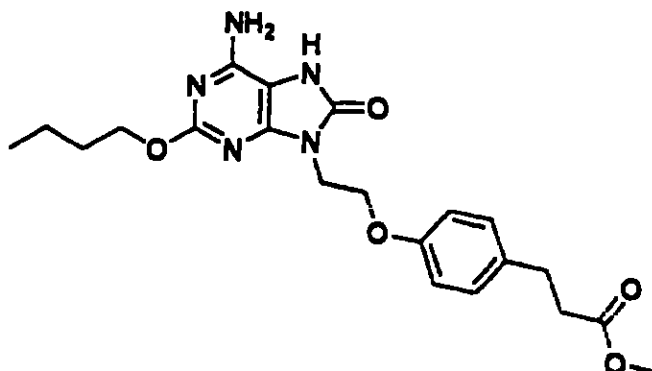
- 15 El compuesto título se obtuvo por el mismo método del ejemplo 1

^1H NMR (DMSO- d_6) 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

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



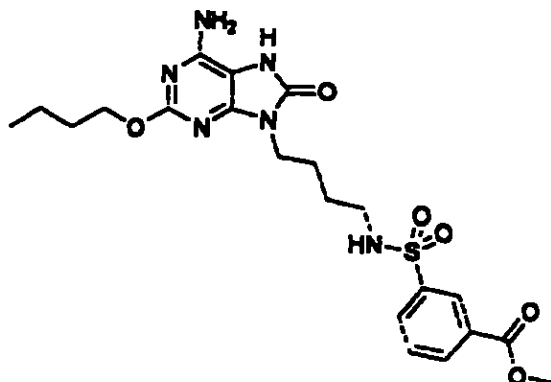
A 2-butoxi-8- bromo-9-{2 - [4-(2-cianoetil)fenoxi]etil}adenine (948mg, 2.1mmol) obtenidos en el ejemplo de referencia 16 se le
 10 adicionó agua(20ml) e hidróxido de potasio 5N (20ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante 6 horas. El producto resultante se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado, y luego el sólido precipitado se separó por filtración. Se adicionaron a él metanol (25ml) y ácido sulfúrico (400µml), seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. La solución de la
 15 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 título como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Ejemplo 8

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

5

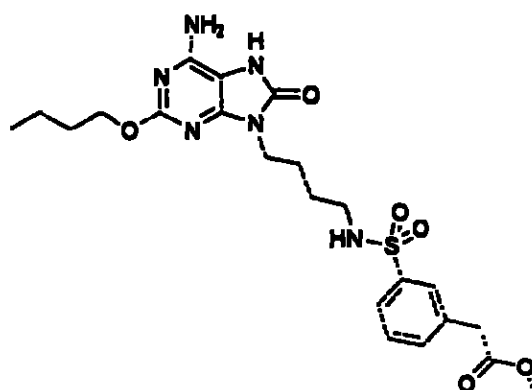


A 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metoxicarbonilbencenulfonamida) butil]adenina (64mg, 0.13mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 22 se adicionó metanol (10ml) y ácido sulfurico (300µL), y la mezcla se agitó a 85°C por 3 horas. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se diluyó con agua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

¹H NMR (DMSO-d₆) 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, 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).

20 **Ejemplo 9**

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



A (100mg, 0.2 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[4-(3-
 5 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.
 10 Rendimiento: 91%.

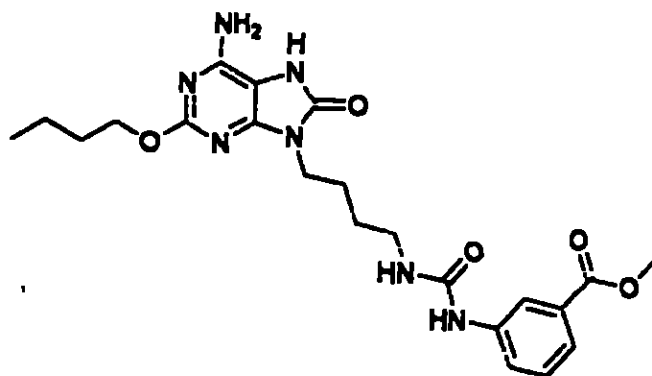
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, t, J
 = 5.8 Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 6.40 (2H, brs), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (3H, s),
 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65-1.58 (4H, m), 1.40-1.34
 (2H, m), 1.36-1.29 (2H, m), 0.91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

15

Ejemplo 10

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

20

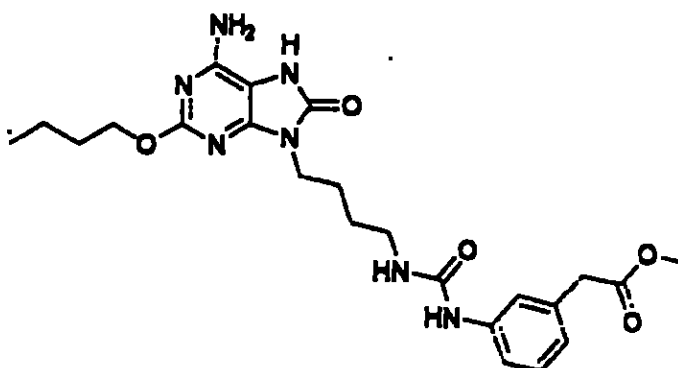


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo 8.

^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-metoxicarbonylmethylfenilaminocarbonyl amino)butil] adenina



15 A una solución de (300 mg, 0.66 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-hidroximetilfenilaminocarbonylamino) butil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 en cloroformo (7 mL) fueron agregados bajo enfriamiento con hielo trietilamina (1.08 mL, 7.86 mmol) 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

5 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
10 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
15 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-d₆) δ 9.85 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.2
20 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

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

Se retiro 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 0.1 mL 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 CO₂ en una incubadora a 37°C por 24 horas. 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 celulas/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 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.

- 5 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.

- 10 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.

15

Tabla 31

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

Ejemplo 14

- 20 Ensayo de estabilidad metabólica sobre un hígado S9 de rata.

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 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 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 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.

20

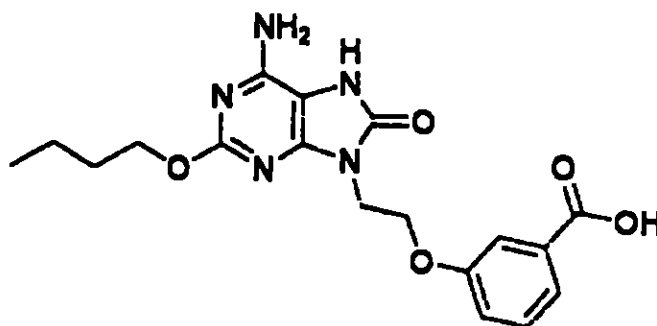
Tabla 32

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



5

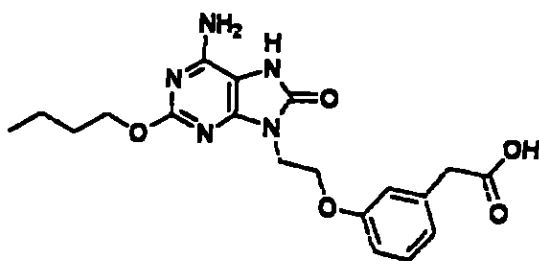
A (50 mg, 0.12 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxicarbonilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo 1 se agrego metanol (2.5 mL) e hidróxido de potasio 2.5N (5 mL), y la mezcla se agitó a 85°C por 4.5 horas. Después de enfriar se agregó agua y el producto resultante se ajustó a pH 5 por adición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

¹H NMR (DMSO-d₆), 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), 1.36-1.60 (2H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de Comparación 2

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

20

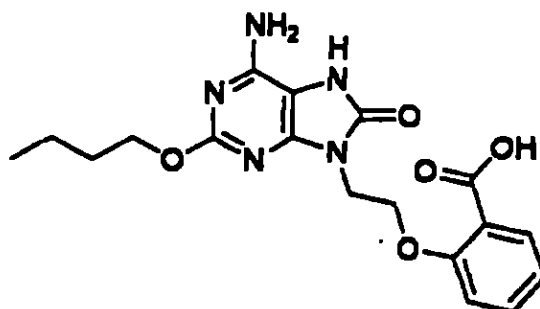


A partir de 15 mg (0.04 mmol) de 2-butoxi-8-oxo-9-[2-(3-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo 2, se obtuvieron 10 mg (0.03 mmol) del compuesto título como un sólido blanco por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1. Rendimiento: 70%.

^1H NMR (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-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina.



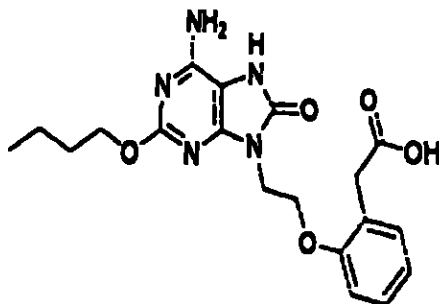
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de

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).

Ejemplo de Comparación 4

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

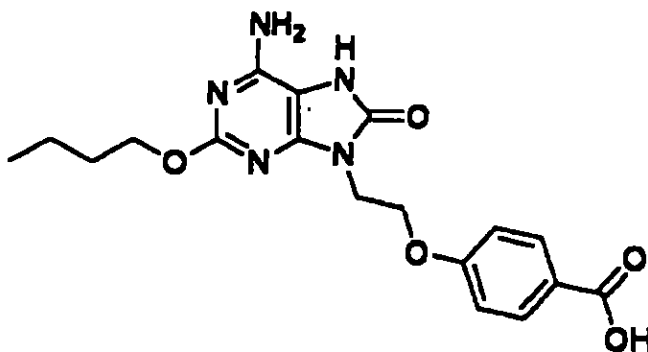


5 El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Ejemplo de Comparación 5

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



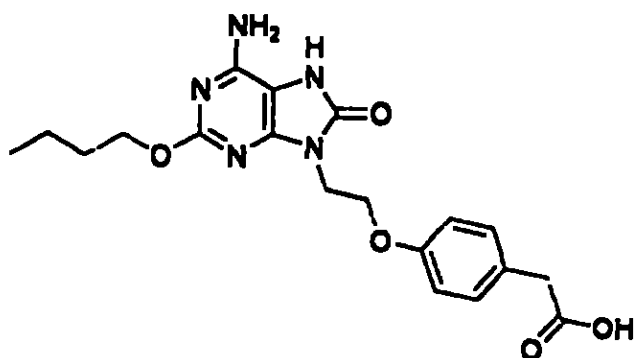
15

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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-metoxycarbonilmetilfenoxi) etil] adenina

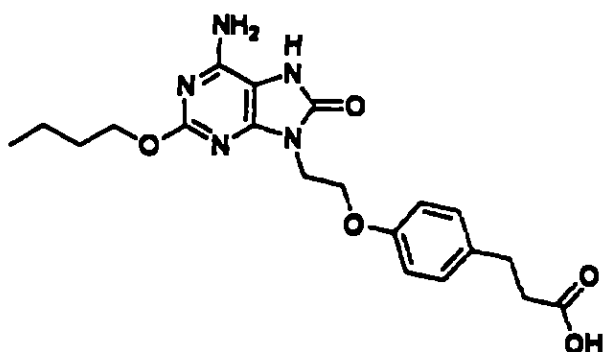


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

10 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

15 Ejemplo de Comparación 7

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



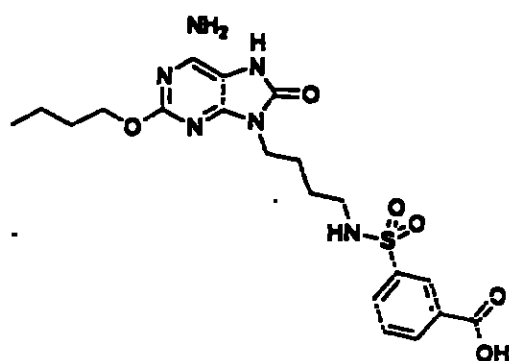
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1

^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 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (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).

5

Ejemplo de Comparación 8

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



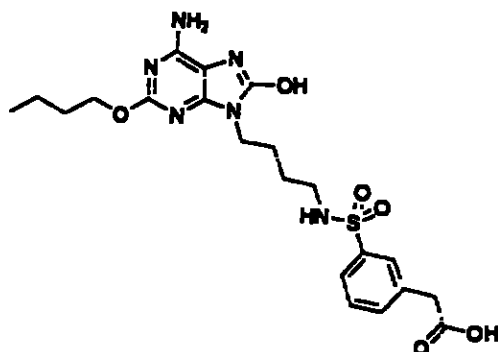
10

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

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

Ejemplo de Comparación 9

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

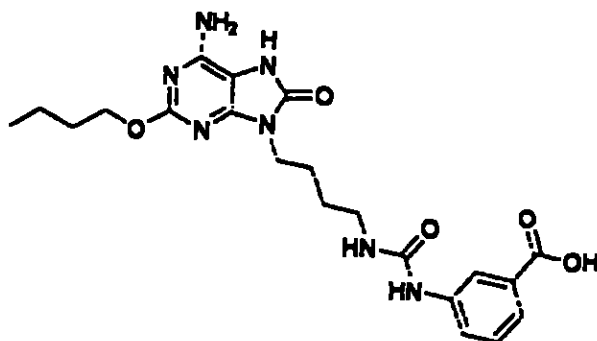


A (190 mg, 0.4 mmol) de 2-butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-cianometilbencenosulfonamida) butil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 se agregaron (3mL) de metanol y (3 mL) de hidróxido de potasio 3.7N y la mezcla se agitó a 90°C por 3 horas. El producto resultante se ajusto a pH 5 con ácido clorhídrico 1N, y el sólido precipitado se separo por filtración. El sólido 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 ácido clorhídrico 1N, y el sólido precipitado se separo por filtración para dar 145mg (0.3mmol) del compuesto título como un sólido 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-hidroxycarbonilfenilaminocarbonilamino) butil] adenina.



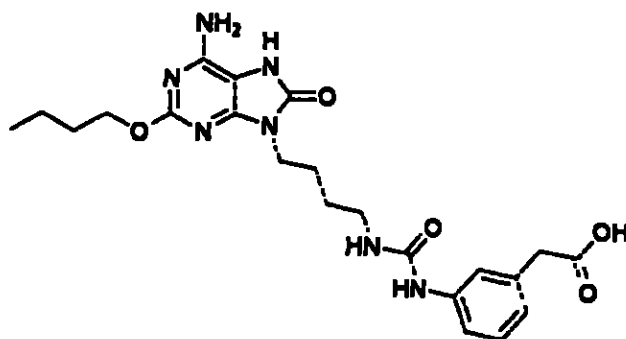
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

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).

10

Ejemplo de Comparación 11

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



15

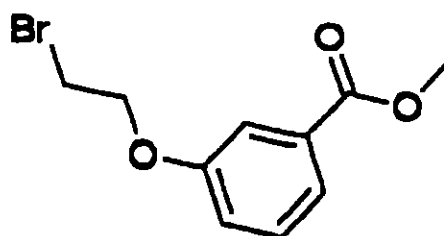
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Comparación 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

5 Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de metil 3-(2-bromoetoxi) benzoato

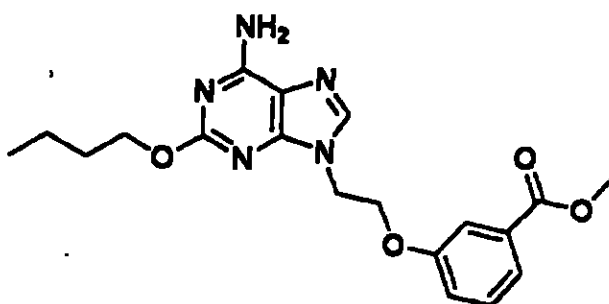


A una solución de (2.00 g, 13.1 mmol) de metil 3-hidroxibenzoato en (50 mL) de acetona se agregó (3.18 g, 23.0mmol) de carbonato de potasio y (6.4 mL, 10 74.1 mmol) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se agitó a 85°C por 24 horas. Después del enfriamiento, el producto resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregaron 75mL 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 15 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 titulo 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), 20 3.66(2H, t, J = 6.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 2

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

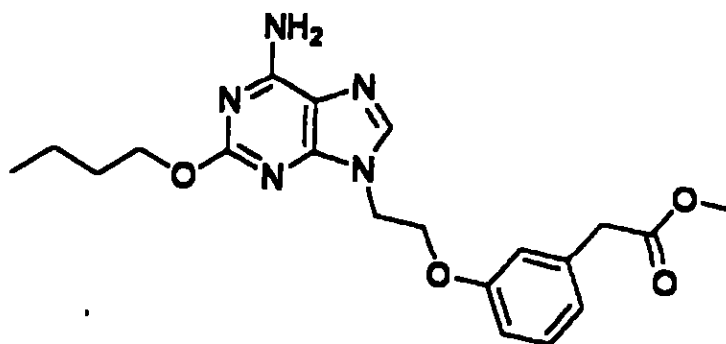


A (727mg, 3.5 mmol) de 2-butoxiadenina y (727mg, 5.3mmol) de carbonato de potasio se agrego DMF (35mL) y la mezcla se agitó a 70°C por 2 horas. Luego se agregó sobre ésta una solución de metil 3-(2-bromoetoxi) benzoato obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (1.0g, 3.9mmol) en DMF (2mL) bajo enfriamiento 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 (CDCl₃) 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

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



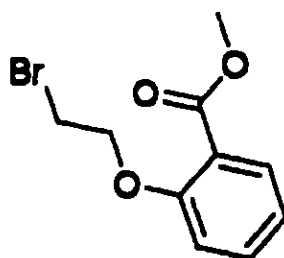
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (150mg, 4.0mmol) en THF (15 ml) se agregó una solución de (540 mg, 1.4 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(3-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en THF (5mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 (336µL, 4.62mmol) de cloruro de tionilo a temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C por 10 minutos. A la mezcla de reacción se agrego 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 secós obre 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 agrego cloruro de amonio saturado y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se agrego agua y la mezcla se extrajo con cloroformo (metanol 5%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secósobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Al residuo se agrego 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 acido 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 agregó 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 ($\text{DMSO}-d_6$) 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

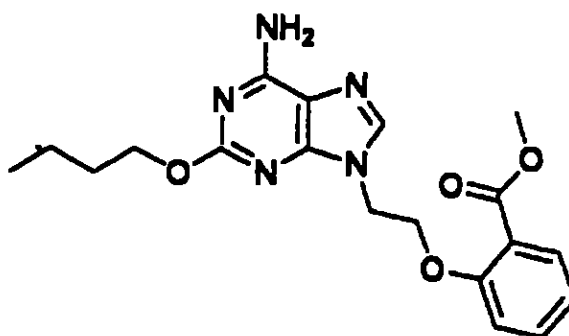


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 1

^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

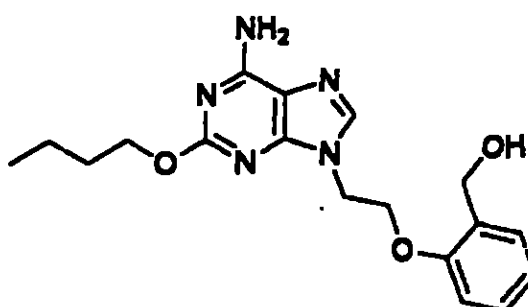


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Ejemplo de Referencia 6

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



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

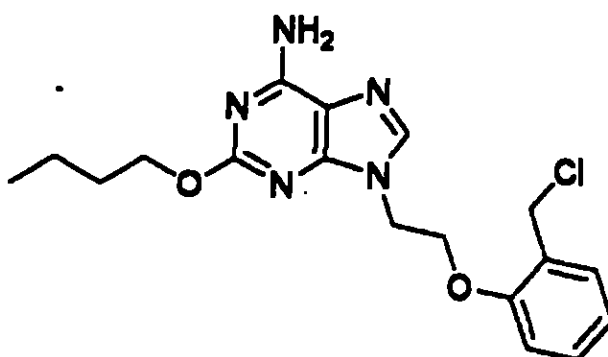
para dar 500 mg (1.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco.

Rendimiento: 99%.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Ejemplo de Referencia 7

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



10

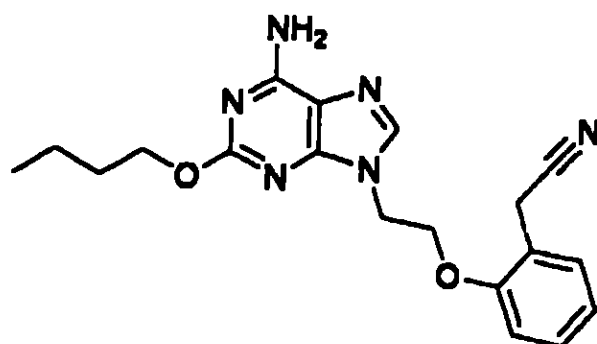
A una solución de (500 mL, 1.4 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2-hidroximetilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 en cloroformo (10ml) se agregó cloruro de tionilo (510μL, 7.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C por 1 hora. Al producto resultante se agregó una solución 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 título 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).

20

Ejempl de Referencia 8

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

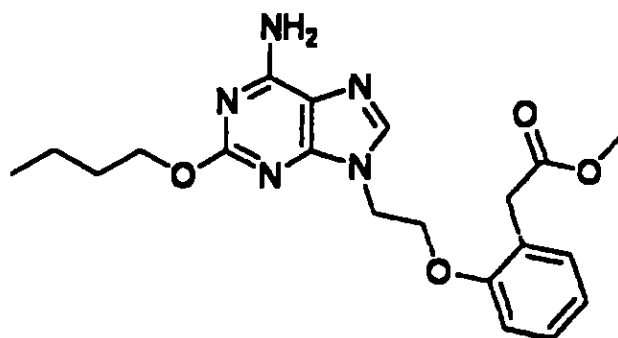


A una solución de (529mg, 1.3mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2-
clorometilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en DMF (14mL) se agregó
cianuro de sodio (207mg, 4.2mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a
5 temperatura ambiente por 1 hora. A esta se agregó cloruro de amonio 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 título como un sólido amarillo
10 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.

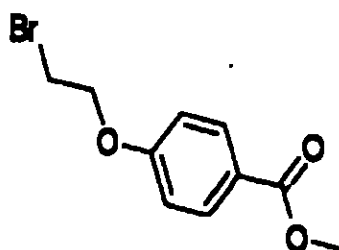


A (346 mg, 1.2 mmol) de 2-butoxi-9-[2-(2 -cianometilfenoxi) etil] adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se agregó metanol (12ml) y solución acuosa de hidróxido de potasio 5N (12 mL), y la mezcla se calentó a 95°C por 6.5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado 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.

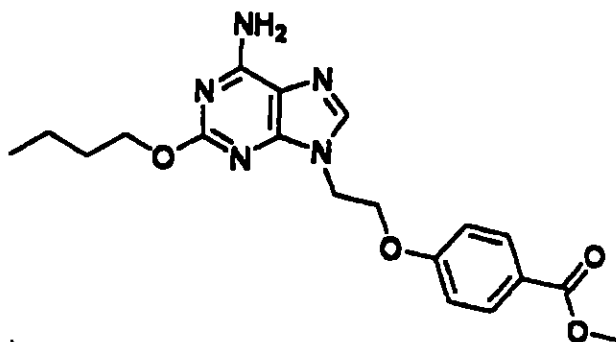


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 1.

^1H NMR (CDCl₃) 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-metoxycarbonilfenoxi) etil] adenina.

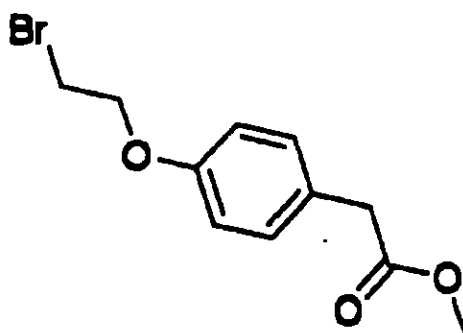


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de
5 Referencia 2.

^1H NMR (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).

10 Ejemplo de Referencia 12

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

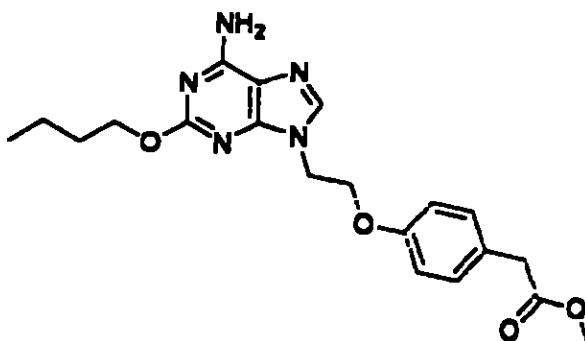


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de
Referencia 1.

15 ^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).

Ejemplo de Referencia 13

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



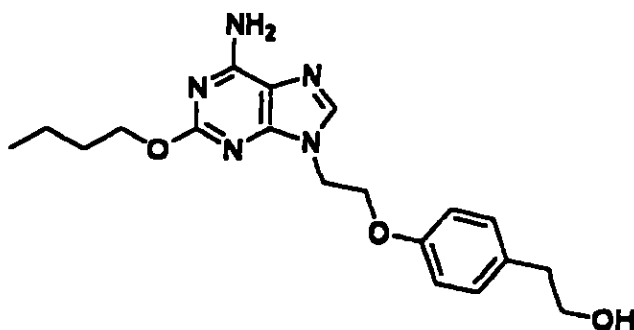
El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.96 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.86
5 (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

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

10

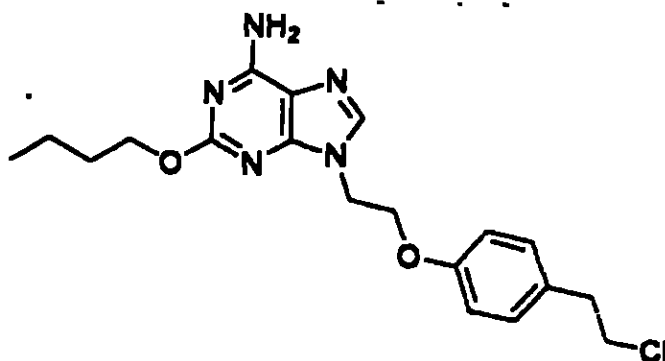


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 6.

15 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.



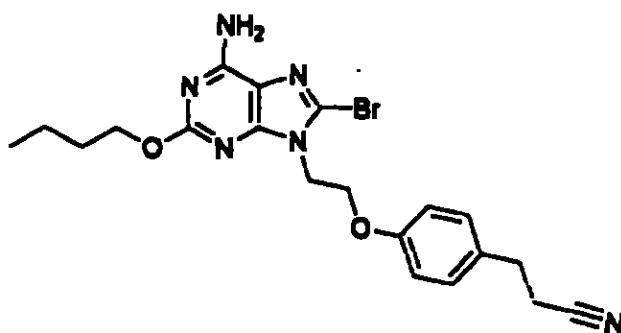
5 El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 7.

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-

10 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.



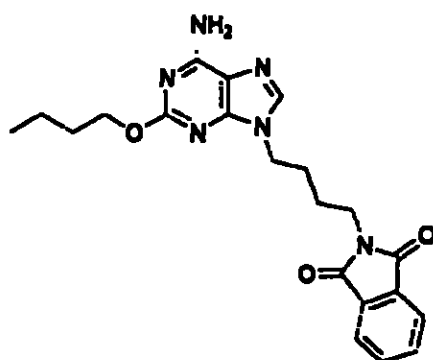
15 A una solución de (985 mg, 2.6 mmol) de 2-butoxi-9-{2-[4-(2-cloroetil) fenoxi] etil} adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 en DMF (20mL) se agrego cianuro de sodio (3085mg, 7.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y a 50°C por 2 horas. Al producto resultante se agrego acido clorhidrico 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

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

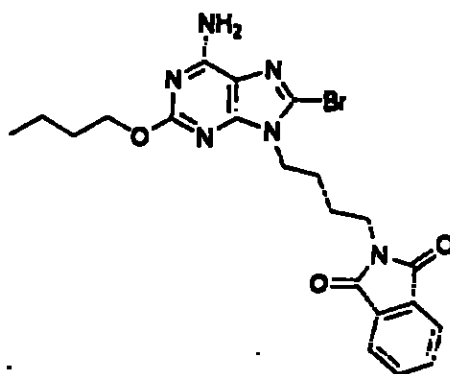


El compuesto titulo se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 2.

^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).

5 Ejemplo de Referencia 18

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

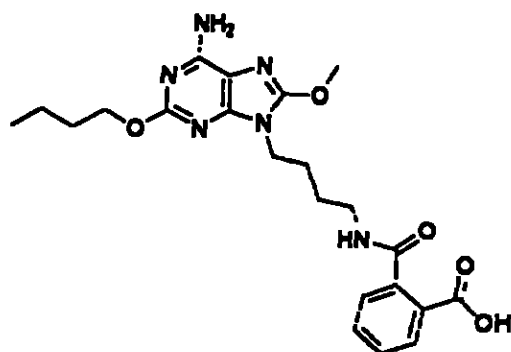


A una solución de (500 mg, 1.2 mmol) de 2-butoxi-9-(4-ftalimidabutil) adenina
 10 obtenida en el Ejemplo de Referencia 17 en cloroformo (13mL) se agrego acetato de sodio (334mg, 1.8mmol) y bromo (92 μ L, 1.8mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó por 2 horas. Al producto resultante se 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
 15 (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 ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84-7.82 (4H, m), 7.35 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),
 20 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).

Ejemplo de Referencia 19

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

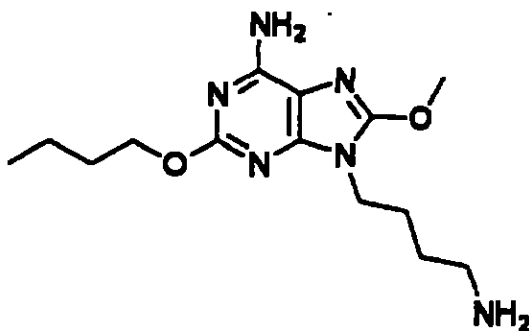


A (258mg, 0.53 mmol) de 2-butoxi-8-bromo-9-(4-italimidabutil) adenina obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 se agrego metanol (3mL) e hidróxido de potasio 3N (3mL) y la mezcla se agitó a 90°C por 4 horas. El producto resultante se ajusto a pH 5 con acido clorhidrico concentrado y el sólido precipitado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

¹H NMR (DMSO-d₆) 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.

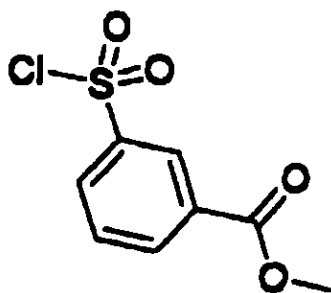
Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silica gel para dar 461 mg (1.5 mmol)

5 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).

10 Ejemplo de Referencia 21

Síntesis de 3-metoxicarbonilbenzenosulfonil cloruro.



A una solución de (5.0g, 21 mmol) de 3-clorocarbonilbencenosulfonil cloruro en

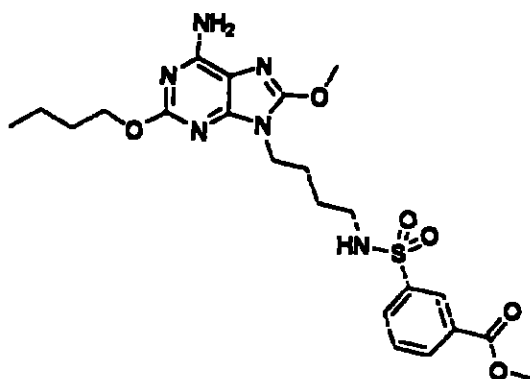
15 THF (100mL) se agregó metanol 1.7mL (42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 13 horas. Después que se completó la reacción, el producto resultante se concentró a presión reducida para dar 5.14g (21 mmol) del compuesto título como un sólido púrpura pálido. Rendimiento: 100%.

^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),

20 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-metoxicarbonilbencenosulfonamida) 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

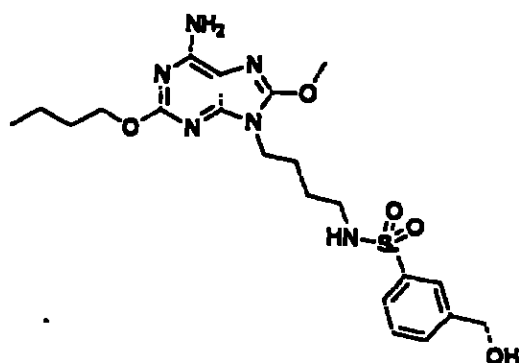
5 Ejemplo de Referencia 22 en trietilamina (312μL, 2.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Al producto resultante se le agregó agua, y la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar 724 mg (1.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco. Rendimiento: 100%.

10 ^1H NMR (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).

15

Ejemplo de Referencia 23

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

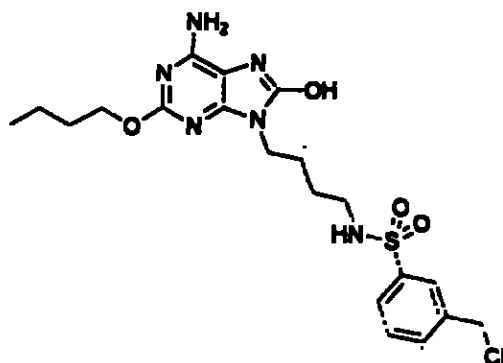


El compuesto título se obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 6.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

10 Ejemplo de Referencia 24

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

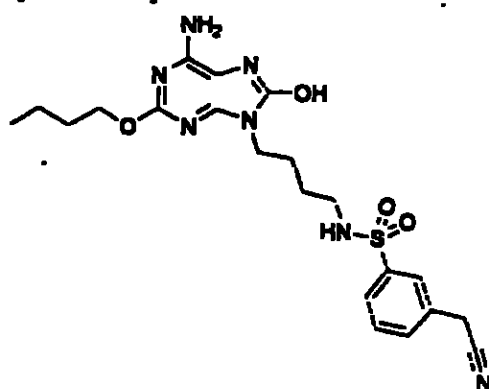


El compuesto título de obtuvo por el mismo método del Ejemplo de Referencia 7.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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.



5

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

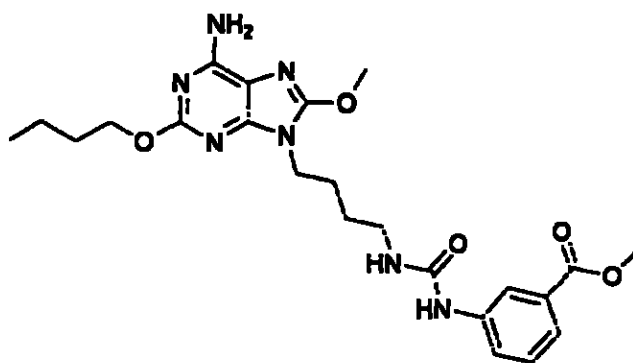
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.72-7.70 (2H, m), 7.59-7.57 (2H, m), 6.40 (2H, br), 4.18 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.76 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.66-1.61 (4H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

10

Ejemplo de Referencia 26

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

15



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

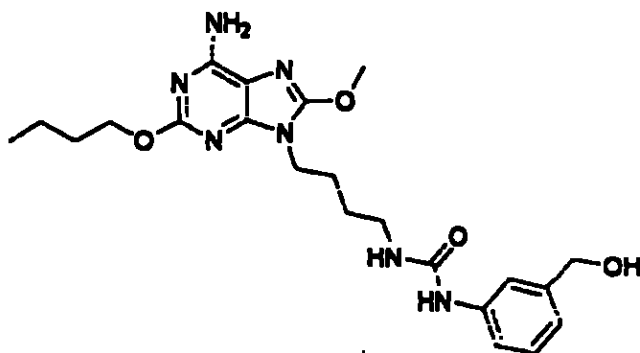
hielo y la mezcla se agitó por 5 minutos. El sólido precipitado se separó por filtración para dar 1550mg (2.4 mmol) del compuesto título como un sólido blanco.

Rendimiento: 86 %.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

10 Ejemplo de Referencia 27

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



15

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

20

Un ejemplo de una preparación farmacéutica.

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-
5 tetrafluoroetano (972.543 mg, 97.25%).

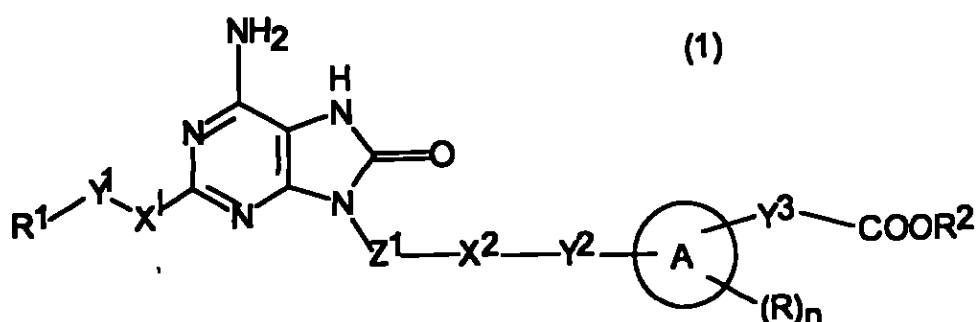
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Por la presente invencion, ha sido posible proporcionar un compuesto 8-
10 oxoadenina efectivo como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades que incluyen enfermedades alérgicas tales como asma y dermatitis atópica, enfermedades virales tales como herpes y cánceres. Además en caso en donde el compuesto de la presente invencion se aplique externamente (administración tópica) en forma de aspersión, etc., los efectos sistémicos adversos causados por
15 una actividad que induce el interferon se suprimen y el efecto fuerte se exhibe en la region aplicada.

REIVINDICACIONES

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

5



10

En 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

15

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;

20

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

25

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;

R^2 representa un átomo de hidrogeno, 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

R^1 representa un átomo de hidrogeno, 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 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 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;

Z^1 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;

X^2 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO_2 , NR^5 , CO , $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^5CSNR^6 (en los cuales R^5 y R^6 son cada uno 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 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.);

Y^1 , Y^2 y Y^3 representan independientemente cada uno un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 a 6 carbonos;

X^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO_2 , NR^4 (en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo) o un enlace sencillo;

R^2 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

R^1 representa un átomo de hidrógeno, 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 farmaceuticamente.

10

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 oxígeno, un átomo de azufre, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 o NR^5CONR^6 .

15

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.

20 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.

25 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 oxígeno o un átomo de azufre.

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.

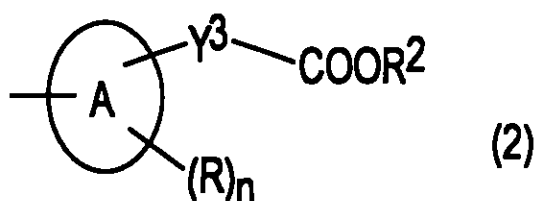
5

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 Fórmula (1) de la reivindicación 1 es un átomo de hidrogeno, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidróxi, o un grupo alcóxi.

10

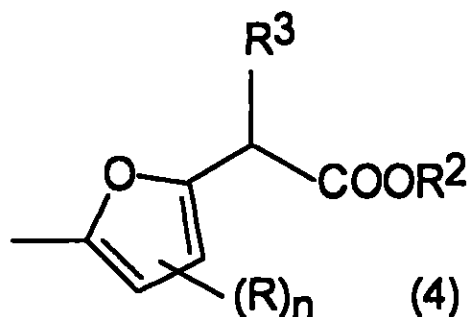
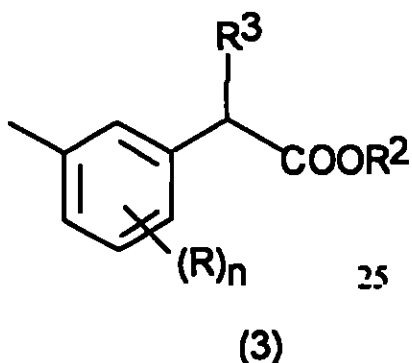
9. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde un grupo mostrado por la Fórmula (2) en la (Fórmula 1) de la reivindicación 1:

15



(En donde el anillo A, R, n, Y^3 y R^2 tienen el mismo significado que en la Fórmula (1))

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



(En donde R, n, y R^2 tienen el mismo significado que en la Formula (1). y R^3 es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo).

10. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de
5 acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^2 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.

11. El compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente de
10 acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde R^3 es un átomo de hidrogeno.

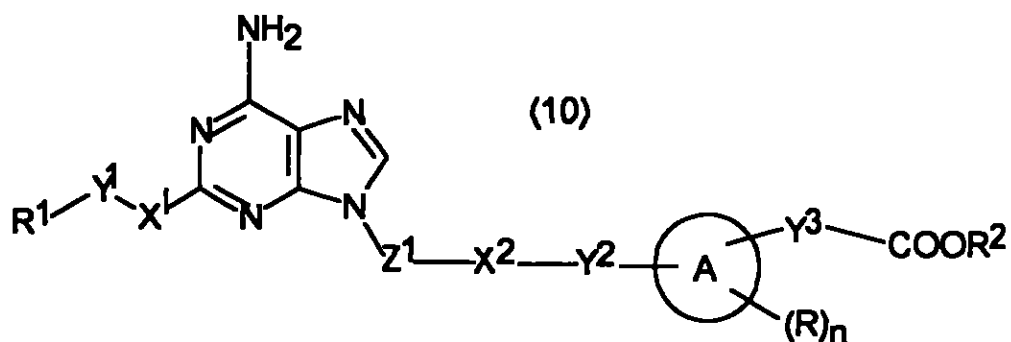
12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmaceuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 como un ingrediente activo.

15 13. Un immuno-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.

20 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.

25 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.

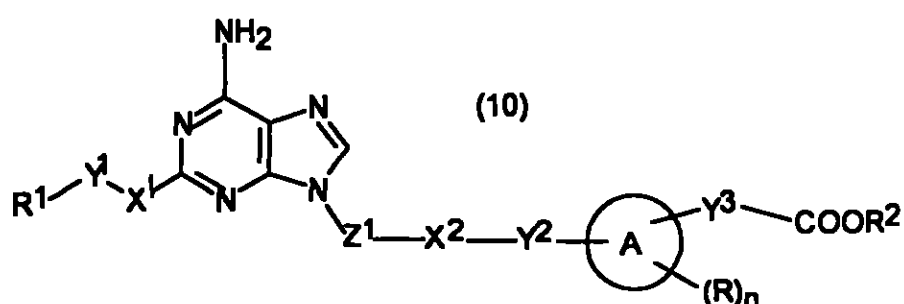
16. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un medicamento.
- 5 17. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para fabricar un inmuno-modulador.
- 10 18. Un uso del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente 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.
- 15 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 farmacéuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 20. Un método para tratar o prevenir enfermedades virales, cánceres y enfermedades alérgicas el cual comprende administrar a un paciente, una cantidad efectiva del compuesto 8-oxoadenina o su sal aceptable farmacéuticamente como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 25 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):



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 hidrolizando el producto resultante.

10

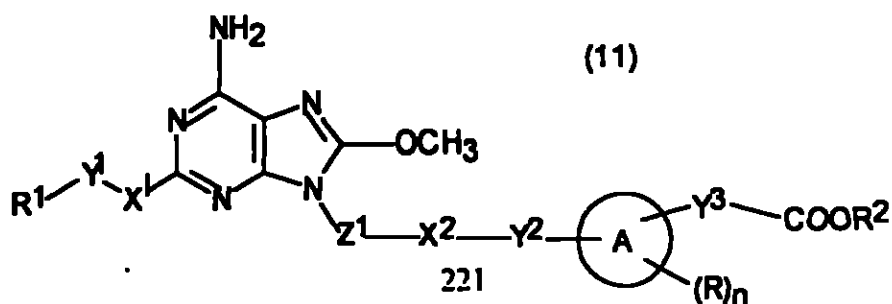
22. Un compuesto mostrado por la Formula (10):



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

20

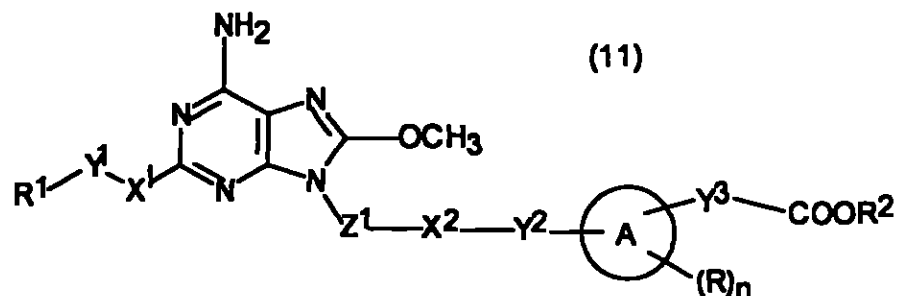
23. Un proceso para preparar el compuesto 8-oxoadenina como se describio en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 que comprende desproteger un compuesto mostrado por la Formula (11):



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):

5



10

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:

15

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,

20

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,

25

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

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

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

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

Metil (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-9H-purin-9-il) propil] (2-morfolin-4-ilet) 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

15 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

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

20 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-ilet) amino} sulfonil) fenil) acetato.

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

25 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.

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

5 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.

10 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.

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.

15 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.

20 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.

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

25 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.

- 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
- 5 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
- 10 Metil (3-([4-(6-amino-2-butoxi-8 -oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) butil] (2-morfolin-4-ilet) 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) amino) metil} fenil) acético
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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.

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

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

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.

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

15 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.

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.

25 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.

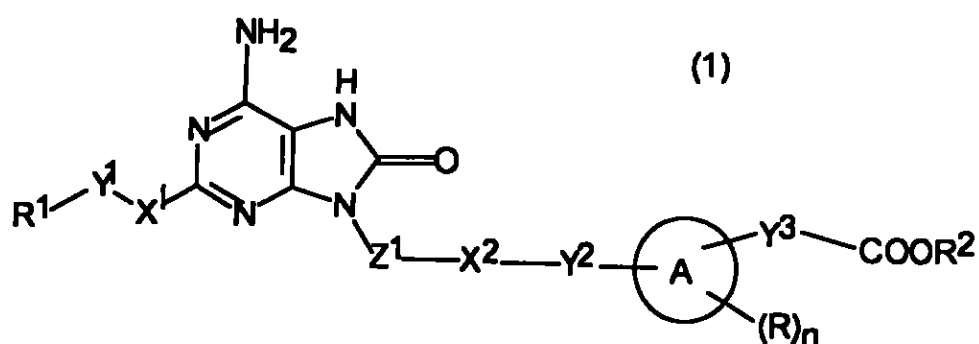
2-Butoxi-8-oxo-9-[4-(3-hidroxicarbonilmetilbencenosulfonamida) butil] adenina,

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

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

RESUMEN

La presente invencion proporciona un compuesto 8-oxoadenina que tiene actividades immuno-moduladoras tales como actividad que induce el interferon y es útil como un agente antiviral y agente antialérgico. el cual se representa por la siguiente Formula (1):

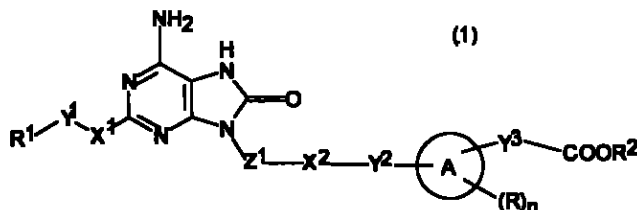


[Donde el anillo A representa un anillo carbocíclico aromático de 6-10 miembros y similares, R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo y los similares. n representa un entero de 0-2. Z¹ representa alquileo. X² representa átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO₂NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO y los similares. Y¹, Y² y Y³ representan independientemente un enlace sencillo o un grupo alquileo. X¹ representa un átomo de oxígeno, átomo de azufre, NR⁴ (R⁴ es átomo de hidrógeno o grupo alquilo) o un enlace sencillo. R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido, R¹ representa átomo de hidrógeno, grupo hidróxi, un grupo alcóxi, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo haloalquilo] o su sal aceptable farmacéuticamente.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		424
(21) N° de solicitud: 06-96752 (22) Fecha de solicitud: 26/09/06 (30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) País 2004-093672 26/03/2004 JP		(51) int. Cl.: C07D 473/10, A61K 31/522, 31/5337, A61P 31/12, 35/00, 37/02, 37/08 (71) Solicitante(s) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD. y ASTRAZENECA AKTIEBOLAG (72) Inventor(es) AYUMU KURIMOTO, KAZUKI HASHIMOTO, YOSHIKI ISOB, STEPHEN BROUGH, IAN MILLICHIP, HIROKI WADA, ROGER BONNERT, THOMAS MCINALLY (74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26/10/06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/2005 N° de solicitud PCT/JP2005/005401		(87) Publicación internacional Fecha: 06/10/2005 N° publicación: WO2005/092893		
(54) Título: COMPUESTO 8-OXOADENINA 9-SUSTITUIDO				

Reivindicación(es):

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



En 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 diferentes;
 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, NR⁵CONR⁵ o NR⁵CSNR⁵ (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 alquileo sustituido o no sustituido, un grupo alquilino 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 ario sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, o sus sales aceptables farmacéuticamente.

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KAWAMIYA, Osamu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building
3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5400001
Japan

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 16 January 2006 (16.01.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 665138	
International application No. PCT/JP2005/005401	International filing date (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

(Applicant for all designated States except the
United States of America.)
SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.
2-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 5418510
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

(Applicant for all designated States except the
United States of America.)
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 5418524
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.80.80

Authorized officer

Akiko KUNZ

Telephone No. (41-22) 338 7156

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO.

(PCT regla 92 bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Fecha de correo (día/mes/año) 16 de Enero de 2006 (16.01.2006)		Para: KAWAMIYA, Osamu AOYAMA & PARTNERS IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 5400001 JAPON	
Referencia del solicitante o del agente 665138		NOTIFICACION IMPORTANTE	
Número de la solicitud Internacional PCT/JP2005/005401		Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)	
1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a: ☒ El solicitante ☐ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común			
Nombre y Dirección (Solicitante para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América) SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD. 2-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418524 JAPON		Estado de Nacionalidad JP	
		Estado de Residencia JP	
		Número telefónico	
		Número de Fax	
		Número de Teleimpressor	
2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en: ☒ La persona ☐ El nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia			
Nombre y Dirección (Solicitante para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD. 6-8, Doaho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418524 JAPON		Estado de Nacionalidad JP	
		Estado de Residencia JP	
		Número de Teléfono	
		Número de Fax	
		Número de Teleimpressor	
3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:			
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a: ☒ La oficina receptora ☒ Las concernientes oficinas designadas La autoridad de búsqueda internacional Las concernientes oficinas elegidas La autoridad del examen preliminar internacional otro			
La Oficina Internacional WIPO 34, Chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, SUIZA Fax No. (41-22) 338.90.90		Funcionario Autorizado: Akiko KUNZ Telefono No. (41-22) 338 7156	

PATENT COOPERATION TREATY

429

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422.7)

To:

KAWAMIYA, Osamu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building
3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5400001
Japan

427

Date of mailing (day/month/year) 17 January 2006 (17.01.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 665138	
International application No. PCT/JP2005/005401	International filing date (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

1)KURIMOTO, Ayumu 2)HASHIMOTO, Kazuki
3)ISOBE, Yoshiaki
c/o SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.
1-98, Kasugadenaka 3-chome,
Konohana-ku, Osaka-shi
Osaka 554-0022
Japan

State of Nationality
JPState of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

1)KURIMOTO, Ayumu 2)HASHIMOTO, Kazuki
3)ISOBE, Yoshiaki
c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co.,
Ltd.
1-98, Kasugadenaka 3-chome
Konohana-ku, Osaka-shi
Osaka 554-0022
Japan

State of Nationality
JPState of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.80.80

Authorized officer

Akiko KUNZ

Telephone No. (41-22) 338 7158

Form PCT/IB/306 (March 1994)

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO.

(PCT regla 92 bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:	KAWAMIYA, Osamu AOYAMA & PARTNERS IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 5400001 JAPON
Fecha de correo (día/mes/año) 17 de Enero de 2006 (17.01.2006)	
Referencia del solicitante o del agente 665138	NOTIFICACION IMPORTANTE
Número de la solicitud Internacional PCT/JP2005/005401	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante	☒ El inventor	☐ El agente	☐ El representante común
--	---	------------------------------------	---

Nombre y Dirección 1) KURIMOTO, Ayumu 2) HASHIMOTO, Kasuki 3) ISOBE, Yoshiaki c/o SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD. 1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana-ku, Osaka-shi Osaka 554-0022 JAPON	Estado de Nacionalidad JP	Estado de Residencia JP
	Número telefónico	
	Número de Fax	
	Número de Teleimpressor	

2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en:

☐ La persona	☐ El nombre	☒ La dirección	☐ La nacionalidad	☐ La residencia
-------------------------------------	------------------------------------	--	--	--

Nombre y Dirección 1) KURIMOTO, Ayumu 2) HASHIMOTO, Kasuki 3) ISOBE, Yoshiaki c/o DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD. 1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana-ku, Osaka-shi Osaka 554-0022 JAPON	Estado de Nacionalidad JP	Estado de Residencia JP
	Número de Teléfono	
	Número de Fax	
	Número de Teleimpressor	

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora	☒ Las concernientes oficinas designadas
La autoridad de búsqueda internacional	Las concernientes oficinas elegidas
La autoridad del examen preliminar internacional	otro

La Oficina Internacional WIPO 34, Chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, SUIZA Fax No. (41-22) 338.90.90	Funcionario Autorizado: Akiko KUNZ Telefono No. (41-22) 338 7156
---	--

429

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

429

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 22 August 2005 (22.08.2005)	To: KAWAMIYA, Osamu AOYAMA & PARTNERS IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 5400001 Japan
Applicant's or agent's file reference 665138	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2005/005401	International filing date (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person
 ☐ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address ASTRAZENECA AKTIEBOLAG S-151 85 Soedertaelje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

Addition of applicant only for all designated states except US.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Authorized officer Patricia Blanchet (Fax 338 9090) Telephone No. (41-22) 338 9855
--	--

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO.

(PCT regla 92 bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

KAWAMIYA, Osamu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building
3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5400001
JAPON

Fecha de correo (día/mes/año)

22 de Agosto de 2005 (22.08.2005)

Referencia del solicitante o del agente

665138

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud internacional
PCT/JP2005/005401Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☐ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección

Estado de Nacionalidad
SEEstado de Residencia
SE

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en:

☒ La persona ☐ El nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección

Estado de Nacionalidad
SEEstado de Residencia
SE

ASTRAZENECA AKTIEBOLAG
S-151 85 Soedertaelje
SUECIA

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

Adición de solicitante únicamente para los estados designados excepto US

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora Las concernientes oficinas designadas
La autoridad de búsqueda internacional Las concernientes oficinas elegidas
La autoridad del examen preliminar internacional otro

La Oficina Internacional WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, SUIZA

Fax No. (41-22) 338.90.90

Funcionario Autorizado:

Patricia Blanchet (Fax 338 9090)
Telefono No. (41-22) 338 9655



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

431

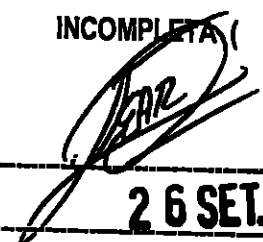
Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:


26 SET. 2006

434
432

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA

REFERENCIA	Radicación No.	6 96752
	Solicitud internacional	PCT/JP2005/005401
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13884

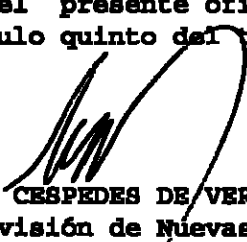
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 Dic. 2006 salvado