CSA046838

Q7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DVN.
NOV

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-97906

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: NUEVO COMPUESTO DE ADENINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 473/00, A61K 31/522, A61P 1/04

71. SOLICITANTE: DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD.
ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

DOMICILIO: 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JAPON
SE-151 85 Soedertalje, SUECIA

1/2

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 11 SET. 2009

Folio
Fec. 20-10-2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-097906- -00000-0000
Fecha: 2009-09-11 14:44:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 419

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **1. DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD.**
2. ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

Dirección: **1. 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JAPON**
2. SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA

Nacionalidad o Domicilio: **1. Osaka - JAPON**
2. Soedertaelje - SUECIA

Lugar de Constitución: **JAPON y SUECIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ] Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**
Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**
Teléfono: **756 0770** Fax: **755 0158**
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ] Cual
Número **39'779.654** TPA **70.819**

(4) INVENTOR (ES) (72)

YOSHIAKI ISOBE
c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
1-98, Kasugadenaka 3-chome
Konohana-ku, Osaka-shi
Osaka 554-0022 - JAPON

TOMOAKI NAKAMURA
c/o Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
1-98, Kasugadenaka 3-chome
Konohana-ku, Osaka-shi
Osaka 554-0022 - JAPON

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2008/055078** Fecha **19/03/2008**

Publicación Internacional No. **WO 2008/114817 A1** Fecha **25/09/2008**

(6) Título (54) NUEVO COMPUESTO DE ADENINA (folio 435)

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 473/00, A61K 31/522, A61P 1/04

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	20/03/2007	2007-071713

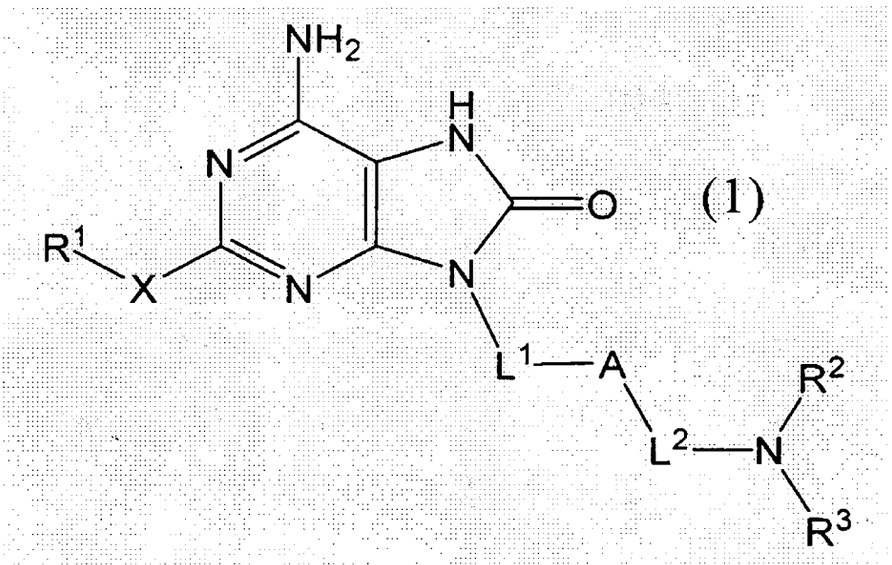
(9) Comprobante de pago No. 09-67,739 y 09-67,740 **Fecha** Septiembre 10 de 2009

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] 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.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] 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.
- [X] 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.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

11 SET. 2009

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P1813

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-097906- -00000-0000
Fecha: 2009-09-11 14:44:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 419

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,739
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105820153	10/09/2009	6,544,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-097906- -00000-0000
Fecha: 2009-09-11 14:44:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 419

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,740
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105820153	10/09/2009	6,544,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	250,000.00
		TOTAL : $	250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió la sociedad **DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.,** con domicilio en **6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JAPON,** debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. **3747** el día **13 de Septiembre de 2006**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"NUEVO COMPUESTO DE ADENINA".**

Del Señor Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
PBX: 756 07 70

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
PBX: 756 07 70

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/P1813

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Ximena Castellanos Rodriguez identificada (o) con: 39779356 y tarjeta profesional de abogado No. 58225 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 10 SET 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calvete

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Margarita Castellanos Rodriguez identificada (o) con: 39779654 y tarjeta profesional de abogado No. 20819 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 10 SET 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calvete

6064-FNPT

6

COLOMBIA

PODER

El (los)

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

Domiciliados en 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JAPON

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 28 de Agosto de 2006

en Osaka-fu, JAPON

por DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(firmado ilegible)
KENJIRO MIYATAKE
Presidente y Director Representante

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Of **6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524 Japan**

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 28th day of August, 2006

in Osaka-fu, Japan

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

by Kenjiro Miyatake
Kenjiro MIYATAKE
President and Representative Director

(Notary shall execute on the next page)
(Consular legalization or apostille is required)

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

CASTELLANOS & CO.
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogota, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

Esta copia coincide con el que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

7

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Koichiro SHIGEYOSHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. SEP. 13.2006

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 3747

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia concuerda con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

登簿平成１８年第　681　号

嘱　託　人　大日本住友製薬株式会社
代表取締役　宮武健次郎　は、代理人稲本
暢子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴の証
書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人がした
ものであることを自認する旨陳述した。――
上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町二丁目６番８
号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり、宮
武健次郎は同会社の代表取締役である。――――――
よってこれを認証する。――――――
平成１８年９月１３日――――――
公証人重吉孝一郎役場において。――――――
大阪市中央区平野町２丁目１番２号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属

公証人　重吉孝一郎

10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN TURNO)

大阪法務局所属　公証人役場

NOTARIAL ATTESTATION

Registration Number: 681 /2006

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Kenjiro MIYATAKE, has stated in my very presence that the said Kenjiro MIYATAKE acknowledged himself to have signed the attached document with the authority bestowed on him as the President and Representative Director of Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., a corporation organized under the laws of Japan having a place of business at 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan.

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
On the 13th day of September, 2006

Este copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALLE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N.)

Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI
Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

総 第 3314 号

証 明

大阪法務局所属公証人 重吉孝一郎

平成 18年 9 月 13日付

平成18年 登簿 第 681 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成18年9月13日
平成 年 月 日



大阪法務局長 山 垣 清 正

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06. 9. 13

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

----------TRADUCCION OFICIAL No. 06-11-02----------

De un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia.----------

(Anexos a un documento de poder otorgado por Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 681 – 2006

Certifico por la presente que el señor Nobuko INAMOTO agente de Kenjiro MIYATAKE, ha manifestado en mi propia presencia que dicho Kenjiro MIYATAKE, reconoce el mismo haber firmado el documento adjunto con la autoridad conferida a èl como Presidente y Director Representante de Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., sociedad constituida de acuerdo con las leyes de Japón y con domicilio social en 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japón.

En la oficina de Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japón

El día 13 de Septiembre de 2006.

(fdo) ilegible

Koichiro SHIGEYOSHI

Notario Adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

c/o Sawanotsuru Building

1-2, Hiranomachi 2-chome

Esta copia corresponde fielmente al original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E/H PROP.)

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 1-2, Hirano-Machi, 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

Certifico por la presente que el Certificado Notarial anexo ha sido otorgado por Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 06- 9-13

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por: Koichiro SHIGEYOSHI
3. actuando en su carácter de: Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello de Koichiro SHIGEYOSHI, Notario Público

CERTIFICADO:

5. en Osaka
6. el día 13 de Septiembre de 2006
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 3747
9. Sello
10. Firma:

(fdo) ilegible

Toshihiko TANAKI

Esta copia corresponde con el original que tuvo a la Vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROP.)

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2009 NOV -7 A 11:19

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

51T506

COTEJA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores (Sello)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Noviembre 2, 2006

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia corresponde con el original que fluye a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**, con domicilio en **SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA**, debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. **H216048**, el día **30 de Noviembre de 2006**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **"NUEVO COMPUESTO DE ADENINA".**

Del Señor Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
PBX: 756 07 70

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
PBX: 756 07 70

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/P1813

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Ximena Castellanos Abondano identificada (o) con: 39773320 y tarjeta profesional de abogado No. 38236 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 10 SET. 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calvete

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Margarita Castellanos Abondano identificada (o) con: 39779654 y tarjeta profesional de abogado No. 70919 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 10 SET. 2009

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Alirio Virviescas Calvete

COLOMBIA

PODER

El (los)

ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

Domiciliados en SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 15 de Noviembre de 2006

en Soedertaelje, SUECIA

por ASTRAZENECA AKTIEBOLAG
(firmado ilegible)
RICHARD SUMMERSELL
Director de Patentes

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

Of **SE-151 85 Soedertaelje, Sweden**

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this November 15, 2006

in Soedertaelje, SWEDEN

ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

by

RICHARD SUMMERSELL
PATENT DIRECTOR

(Notary shall execute on the next page)
(Consular legalization or apostille is required)

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349- Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosvco.com

Esta copia es fiel y exacta del documento que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

6064-FNPCT

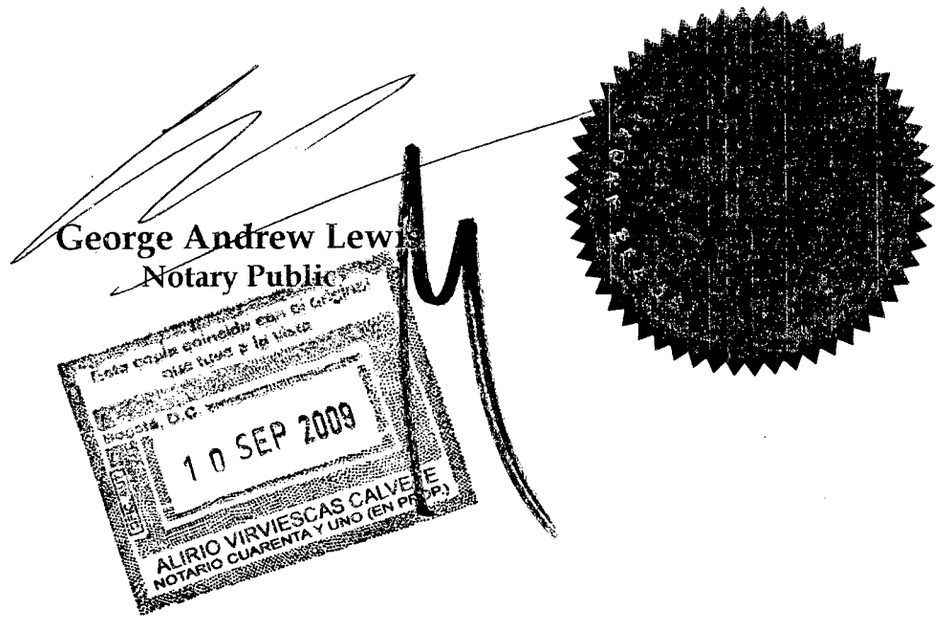
BE IT KNOWN that I, GEORGE ANDREW LEWIS of Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY that the signature/s stated on the attached Power of Attorney is genuine, namely:

Signed by. Richard Summersell of AstraZeneca

And that the document which has been presented before me is an authentic duly signed original document

SIGNED and sealed at 35 Windsor Road aforesaid on 15th November 2006



28866

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **George Andrew Lewis**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de



5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **30 November 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H216048**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **Jack Milligan**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 29 de Nov del año 2006
compareció (eron) personalmente
RICHARD SUMMERSELL

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañia) denominada
ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

Certifico :

a) Que ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de SUECIA

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es SE-151 85 Soedertaelje, SUECIA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Richard Summersell
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Soedertaelje, SUECIA

(Estado)

Hoy 29 del Noviembre de 2006

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 29th day November of 2006.
personally appeared
RICHARD SUMMERSELL

whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named
ASTRAZENECA AKTIEBOLAG
I certify:

a) That **ASTRAZENECA AKTIEBOLAG** is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of **Sweden**

b) That the domicile of said Corporation/Company is SE-151 85 Soedertaelje, Sweden

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the, object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. **Richard Summersell** is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*:

(City) Soedertaelje, SWEDEN

(State)

this 29 day of Nov of the year 2006

(Notary Public)

Documents mus

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C. 10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 29th day of Nov 2006
George Andrew Lewis
Notary Public

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **George Andrew Lewis**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de



5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **30 November 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H216047**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **Jack Milligan**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

----------TRADUCCION OFICIAL No. 06-12-17----------

De un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia.----------

CONSTE QUE yo, GEORGE ANDREW LEWIS de Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire, Reino Unido, notario público debidamente autorizado

CERTIFICO que la firma que aparece en el documento de Poder adjunto es la firma auténtica de:

Firmado por: Richard Summersell de AstraZeneca

Y que el documento que se me ha presentando es un documento original auténtico debidamente firmado.

FIRMADO y sellado en 35 Windsor Road antes mencionado el día 15 de Noviembre de 2006.

(fdo) illegible

George Andrew Lewis

Notario Público



(Sello en oblea roja)

APOSTILLA

(Convención de La haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Este documento público

2. ha sido firmado por George Andrew Lewis

3. actuando en su carácter de Notario Público

4. lleva el sello de dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres 6. el día 30 de Noviembre de 2006

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

8 No. H216048

9. Sello 10. Firma: Jack Milligan

(fdo) ilegible

Por el Secretario de Estado

Si este documento es para ser usado en un país que no es miembro de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que represente ese país. Una apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampado en el documento es auténtico. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Asuntos Extranjeros o de la Comunidad aprueban el contenido.

(Aparece otra apostilla igual, con No. H216047).

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito.

Esta copia coincide con su original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
10 SEP 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

Bogotá, Diciembre 20, 2006

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

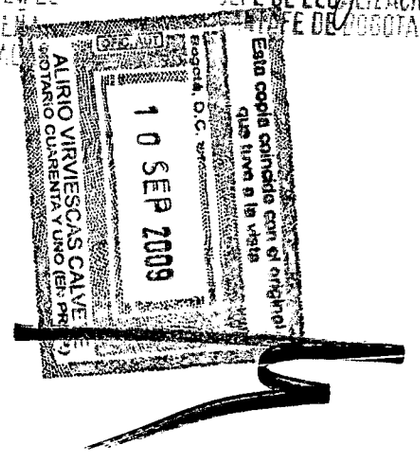
503610

2006 DEC 21 P 1:15

Dora Duque

TUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTA D.C.



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年9 月25 日 (25.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/114817 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 473/00 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01) *A61P 11/02* (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01) *A61P 15/10* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/055078

(22) 国際出願日: 2008 年3 月19 日 (19.03.2008)

(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2007-071713 2007 年3 月20 日 (20.03.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラーグ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE15185 セーデルテイエ Soedertaelje (SE).

(72) 発明者; および

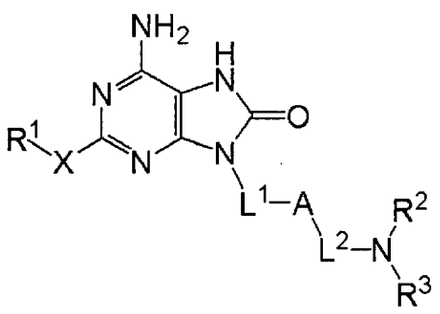
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 智昭 (NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規なアデニン化合物



(I)

(57) Abstract: Disclosed is an adenine compound represented by the formula (I) below, which is useful as a pharmaceutical product, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [In the formula, A represents a substituted or unsubstituted aromatic carbon ring or aromatic heterocyclic ring; L^1 and L^2 independently represent a single bond, a linear or branched alkylene group or the like; R^1 represents a halogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl group, alkenyl group, alkynyl group, cycloalkyl group, aryl group or heteroaryl group; R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl group, alkenyl group, alkynyl group, cycloalkyl group, saturated heterocyclic group, aryl group or heteroaryl group, or alternatively R^2 may combine with L^2 or R^3 to form a substituted or unsubstituted 4-8 membered nitrogen-containing saturated heterocyclic ring; and X represents an oxygen atom, a sulfur atom, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO (wherein R^7 represents a hydrogen atom or an alkyl group) or a single bond. (In this connection, when R^1 is a halogen atom, X is a single bond.)]

(57) 要約: 本発明は、医薬として有用な、式（Ｉ）: [式中、Ａは、置換又は無置換の、芳香族炭素環又は芳香族炭素環を表し、L^1およびL^2は独立して、単結合又は直鎖もしくは分枝のアルキレン等を表し、R^1は、ハロゲン原子であるか、又は置換もしくは無置換の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基もしくはヘテロアリール基を表し、R^2及びR^3は独立して、水素原子であるか、又は置換もしくは無置換の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、飽和ヘテロ環基、アリール基もしくはヘテロアリール基を表わすか、あるいはR^2は、L^2又はR^3と一緒になって置換もしくは無置換の４～８員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、Ｘは、酸素原子、硫黄原子、ＳＯ、SO_2、NR^7、NR^7CO（R^7は水素原子又はアルキル基を表す）又は単結合を表す（但し、R^1がハロゲン原子を表す場合には、Ｘは単結合である）] で表されるアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を提供する。

WO 2008/114817 A1

(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, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 19/02 (2006.01)	***A61P 31/20*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	***A61P 31/22*** (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)	***A61P 33/02*** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)	***A61P 35/00*** (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)	***A61P 35/02*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	***A61P 35/04*** (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)	***A61P 37/00*** (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)	***A61P 37/02*** (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)	***A61P 37/08*** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)	***A61P 43/00*** (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)	***C07D 473/16*** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)	***C07D 473/18*** (2006.01)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

DESCRIPTION

NOVEL ADENINE COMPOUND

TECHNICAL FIELD

[0001]

The present invention relates to a novel adenine compound having an aromatic ring, useful as a therapeutic and/or preventive agent for allergic disease, viral disease or cancer, etc.

BACKGROUND ART

[0002]

In case that foreign substances including bacteria, virus or parasite invade living organisms, immune systems exist in order to exclude said substances. In acquired immune systems, antigen processing by antigen presenting cells such as dendritic cells (DCs) is carried out when the foreign substances invade, and naive Th cells functionally differentiate via interactions of DCs/Th cells into Th1 or Th2 cells which play a central role of immune response in a body. It is reported that immune diseases are developed by one-way deflection of immuno-balance of Th1 or Th2 cells in this process.

Specifically, an excess amount of cytokine such as interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) secreted by Th2 cells is secreted in patients with allergic diseases, and the compound inhibiting immune response of Th2 cells may be expected to be a therapeutic agent for allergic disease. Also, the compound enhancing immune response of Th1 cells may be expected to be a therapeutic or preventive agent for viral disease or cancer.

[0003]

In the meantime, it was believed until recently that natural immune system was caused by nonspecific phagocytosis, but it was proved that Toll-like receptor (TLR) exists and principle parts of natural immunity activation are carried out via TLR. Moreover, a ligand of TLR may be expected to have a function as a Th1/Th2 differentiation controlling agent and to be useful for treatment or prevention of immune diseases in that TLR recognizes a ligand to induce inflammatory cytokine such as IL-12, TNF, and IL-12 differentiates and induces naive T cell to Th1 cell. Actually, it is known that Th2 cell predominates in patients with asthma, atopic dermatitis, etc., and asthma-targeted clinical trials are carried out for DNA (CpGDNA) derived from microorganism, TLR9 agonist. Additionally, it is known that TLR7/8 agonist, imidazoquinoline derivative (see Patent Document 1) also shows an inhibitory activity toward the production of Th2 cytokine interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5), and is actually useful for allergic diseases in experimental animal models.

Meanwhile, compounds described in, for example, Patent Documents 2 to 4 are known as compounds with adenine structures which are effective for immune diseases such as viral diseases and allergic diseases.

Patent Document 1: US Patent No. 4689338
Patent Document 2: WO98/01448
Patent Document 3: WO99/28321
Patent Document 4: WO04/029054

DISCLOSURE OF INVENTION

Problems to be Resolved by the Invention

[0004]

Problems to be resolved by the invention are directed to provide a

TLR activator, more particularly a novel adenine compound which activates as a TLR7 activator, and an immune-response modifier comprising the same as an active ingredient, for example, a therapeutic or preventive agent for allergic disease such as asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis or atopic dermatitis, viral disease such as hepatitis B, hepatitis C, HIV or HPV, bacterial infectious disease, cancer or dermatitis, etc.

Means of Solving the Problems

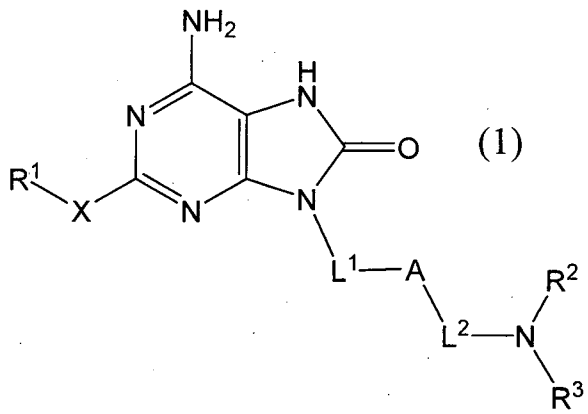
[0005]

The present inventors found the novel adenine compounds of the present invention according to their intensive study in order to obtain a therapeutic or preventive agent for immune diseases such as allergic disease, viral disease or cancer with excellent TLR activating action. In other words, the compounds of the present invention are effective as a therapeutic or preventive agent for allergic disease, viral disease, or cancer, etc.

The present invention has been achieved on the basis of the above knowledge. Specifically, the present invention relates to the following inventions.

[1] An adenine compound of the formula (1):

[Chemical formula 1]



wherein

A is substituted or unsubstituted aromatic carbocycle, or substituted or unsubsituted aromatic heterocycle;

L^1 is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene;

L^2 is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene optionally substituted with hydroxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

in the case that L^2 is a single bond, $-NR^2R^3$ is not unsubstituted amino, unsubstituted alkylamino, unsubstituted dialkylamino, unsubstituted pyrrolidinyl, unsubstituted piperidinno or unsubstituted morpholino;

any one to three of methylene group(s) in the alkylene in L^2 may be replaced by oxygen, sulfur, SO, SO_2, carbonyl, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ wherein R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl;

and one to three of methylene group(s) in the alkylene in L^1 may be replaced by oxygen;

R^1 is halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl;

R^2 and R^3 are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted saturated heterocycle, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, or R^2 may be combined together with L^2 or R^3 to form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle; and

X is oxygen, sulfur, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO wherein R^7 is hydrogen or alkyl, or a single bond; provided that when R^1 is halogen, then X is a

single bond,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[2] The adenine compound according to [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^2 in formula (1) is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene, in which any one to three of methylene group(s) in said alkylene may be replaced by oxygen, sulfur, SO, SO_2, carbonyl, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ wherein R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl.

[3] The adenine compound according to [1] or [2] wherein A in the formula (1) is substituted or unsubstituted benzene ring, or substituted or unsubstituted 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle;

in case that A is substituted, it is substituted with one or more group(s) independently selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 arbon atom(s), alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[4] The adenine compound according to [3], wherein the 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle is pyridine, furan or thiophene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[5] The adenine compound according to any one of [1] to [4] or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in case that alkyl, alkenyl or alkynyl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more substituent(s) selected from the following (a) to (c):

(a) halogen, hydroxy, carboxy, mercapto, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(b) alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyloxy with 2 to 6 carbon atoms, and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), or alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(c) substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl and substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (d), (e) and (f); substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j); and substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from

the following (k), (l) and (m);

in case that cycloalkyl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (d), (e) and (f):

(d) halogen, hydroxy, carboxy, mercapto, oxo, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(e) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(f) substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k), (l) and (m);

in case that aryl and heteroaryl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j):

(g) halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6

carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(h) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(i) 3- to 8-membered cycloalkyl and 4- to 8-membered saturated heterocycle, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(j) substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k), (l) and (m);

in case that amino, carbamoyl and sulfamoyl in (c), (f) and (j) is substituted, each group may be substituted with one or two group(s) selected independently from the following (k), (l) and (m):

(k) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), 3- to 8-membered cycloalkyl, 3- to 8-membered cycloalkylcarbonyl, and 3- to 8-membered cycloalkoxycarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfonyl, and 3- to 8-membered cycloalkylsulfinyl, wherein each group may

further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms;

(l) 6- to 10-membered aryl, 6- to 10-membered arylcarbonyl, 6- to 10-membered aryloxycarbonyl, 6- to 10-membered arylsulfonyl, 6- to 10-membered arylsulfinyl, 5- to 10-membered heteroaryl, 5- to 10-membered heteroarylcarbonyl, 5- to 10-membered heteroaryloxycarbonyl, 5- to 10-membered heteroarylsulfonyl, and 5- to 10-membered heteroarylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with halogen, hydroxy, mercapto, carboxy, cyano, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms or alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s);

(m) two substituents are combined together with nitrogen atom to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, wherein the nitrogen-containing saturated heterocycle may be substituted on any carbon or nitrogen atom by halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms or alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, where the substituent may be kept in chemically stable state,

in case that alkyl, alkenyl and alkynyl in R^2 and R^3 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently from the following (a') to (c'):

(a') halogen, hydroxy, mercapto, haloalkyl with 1 to 4 carbon atom(s) and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), cyano;

(b') alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyloxy with

2 to 6 carbon atoms, alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, and substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyloxy, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) slected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(c') substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) selected from the following (g') to (j'); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) selected from the following (k') to (m');

in case that aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy in the above (c') is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (g') to (j'):

(g') halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(h') alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with

1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(i') 3- to 8-membered cycloalkyl and 4- to 8-membered saturated heterocycle, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) independently selected from halogen, hydroxy, oxo, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms;

(j') amino, carbamoyl, sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k') to (m');

in case that amino, carbamoyl and sulfamoyl in the above (c') and (j') is substituted, each group may be substituted with one or two group(s) selected from the following (k'), (l') and (m'):

(k') alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), 3- to 8-membered cycloalkyl, 3- to 8-membered cycloalkylcarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkoxycarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(l') 6- to 10-membered aryl, 6- to 10-membered arylalkyl, 6- to 10-membered aryloxyalkyl, 6- to 10-membered arylcarbonyl, 6- to 10-membered arylsulfonyl, 6- to 10-membered arylsulfinyl, 5- to 10-membered heteroaryl, 5- to 10-membered heteroarylalkyl, 5- to 10-membered heteroaryloxyalkyl, 5- to 10-membered heteroarylcarbonyl, 5- to 10-membered heteroarylsulfonyl, and 5- to 10-membered heteroarylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon

atom(s) and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s);

(m') two substituents are combined together with nitrogen atom to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, wherein the nitrogen-containing saturated heterocycle may be substituted on any carbon or nitrogen atom by halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, where the substituent may be kept in chemically stable state,

in case that cycloalkyl, saturated heterocycle in R^2, the nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3, and the nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with L^2 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently from the group consisting of: halogen; hydroxy; oxo; substituted or unsubstituted alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, alkoxy or alkylcarbonyl may be substituted with one or more group(s) selected independently from the above (a') to (c'); substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted aryloxy, substituted or unsubstituted a heteroaryl and substituted or unsubstituted heteroaryloxy, wherein the aryl, aryloxy, heteroaryl or heteroaryloxy may be substituted with one or more group(s) selected independently from the above (g') to (j'); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein the amino, carbamoyl or sulfamoyl may be substituted with one or two group(s) selected independently from the above (k') to (m'); and

in case that aryl and heteroaryl in R^2 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently

from the above (g') to (j').

[6] The adenine compound according to [5] or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, or substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl; or R^2 and R^3 are combined together to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur;

said alkyl is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

said saturated heterocycle, cycloalkyl and nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3 are optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, oxo, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered arylalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxyalkyl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered

heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxyalkyl, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that said aryl, aryloxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl and heteroaryloxyalkyl are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted amino; and in case that said amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

[7] The adenine compound according to any one of [1] to [5] or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen; alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from halogen, cyano, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted aryloxy and substituted or unsubstituted amino;

in case that aryl and aryloxy are substituted, each group may be

substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino;

in case that amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

[8] The adenine compound according to [7] or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or an amino group optionally substituted with the same or different one or two C_{1-6} alkyl(s).

[9] The adenine compound according to any one of [1] to [5] or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 is substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, or substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl;

R^3 is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that saturated heterocycle, cycloalkyl, aryl and heteroaryl are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino

in case that amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

[10] The adenine compound according to any one of [1] to [5] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 and R^3 are combined together to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur;

wherein said nitrogen-containing saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen; hydroxy; oxo; alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms wherein said alkyl, alkoxy and alkylcarbonyl is optionally substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from halogen, cyano, hydroxy, alkoxy with 1 to 6

carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s); substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl; substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl; substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy; substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl; substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy; substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino;

in case that amino is substituted, it may be substituted with one or more group(s) selected from the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

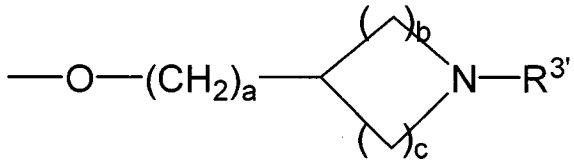
[11] The adenine compound according to [5] or [10], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the nitrogen-

containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3 is substituted or unsubstituted azetidine, substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted pyrrolidine or substituted or unsubstituted 1,4-perhydrodiazepine.

[12] The adenine compound according to any one of [1] to [5], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); any carbon atom on R^2 and L^2 are combined together to form optionally substituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur.

[13] The adenine compound according to [12], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $-L^2-NR^2R^3$ in the formula (1) is represented by the formula:

[Chemical formula 2]



in which a is an integer of 0 to 2, b is an integer of 0 to 2, c is an integer of 1 to 4, with the proviso that the sum of b and c is 2 to 4, and $R^{3'}$ is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s).

[14] The adenine compound according to any one of [1] to [11], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $-L^2-$ in the formula (1) is a single bond or divalent group of the formula: $-(O)_p-(CH_2)_n-$ wherein p is 0 or 1, n is an integer of 0 to 6 when p is 0 or an integer of 2 to 6 when p is 1.

[15] The adenine compound according to any one of [1] to [14], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 in the formula (1) is alkylene with 1 to 6 carbon atom(s) or divalent group of the formula: -$(CH_2)_{n'}$-$(O)_{p'}$- wherein p' is 0 or 1; n' is an integer of 1 to 6 when p' is 0 or an integer of 2 to 6 when p' is 1.

[16] The adenine compound according to [15], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 is alkylene with 1 to 3 carbons; L^2 is methylene or divalent group of the formula: -O-$(CH_2)_n$- wherein n is an integer of 2 to 4.

[17] The adenine compound according to any one of [1] to [16], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X in the formula (1) is a single bond, NH, oxygen or sulphur; R^1 is alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with a substituent selected from haloalkyl with 1 to 4 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 4 carbons, 3- to 6-membered cycloalkyl, 6- to 10-membered aryl and 5- to 10-membered heteroaryl wherein said cycloalkyl, aryl and heteroaryl is optionally substitued with one to four group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s).

[18] The adenine compound according to [17] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X in the formula (1) is NH or oxygen.

[19] The adenine compound according to any one of [1] to [5] or [17] to [18], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is pyridine ring; L^1 is alkylene with 1 to 3 carbons; L^2 is single bond; R^2 is hydrogen, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or alkyl with 1 to 6 carbon

atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino; R^3 is alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino; or R^2 and R^3 are combined together to form piperazine ring optionally substituted with alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), 1,4-perhydrodiazepine ring optionally substituted with alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or saturated nitrogen-containing heterocycle selected from pyrrolidine ring, piperidine ring, morpholine ring, thiomorpholine ring and azetidine ring, wherein said saturated nitrogen-containing heterocycle is substituted with amino, alkylamino, dialkylamino, or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino.

[20] The adenine compound according to [1], which is selected from the following compounds:

6-amino-2-butoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(4-dimethylamminiopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylamminiopyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

N-{1-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide;

1-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-carboxylic acid amide;

6-amino-2-butoxy-9-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(diisopropylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(cyclohexylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-cyclohexylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-{4-[(methylphenylamino)methyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(benzylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-propoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-cyclopropylmethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}benzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-dimethylamminiopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(3-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(3-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-aminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylamminiopropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylamminiopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-{6-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylamminiopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-

ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylamminiobutoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-nitrobenzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[3-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl]-2-butylamino-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(3-methoxy-4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-diethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-diisopropylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-

8-one;
6-amino-2-ethoxy-9-(4-thiomorpholine-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethylbenzyl)]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butyl-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butyl-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butyl-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylamminiomethylphenoxy)propyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-(5-dimethylamminiomethylfuran-2-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-{[bis(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-{[bis(2-hydroxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-(4-{[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-(4-{[(2-dimethylamminioethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-hydroxyazetidine-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[bis(2-diethylamminioethyl)amino]methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-{4-[4-(2-dimethylaminoacetyl)piperazin-1-ylmethyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

2-{4-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimethylacetamide;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(butylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

4-({4-[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzyl}methylamino)butyronitrile;

N-(1-{4-[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide;

6-amino-9-(4-{[ethyl(tetrahydropyran-4-yl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-cyclopentylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-{6-[(2-dimethylamminioethyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(6-{2-[(2-hydroxyethyl)methylamino]ethoxy}pyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(2-dimethylamminio-1-dimethylamminiomethylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(2-piperidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(3-dimethylamminio-2,2-dimethylpropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-3-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylamminiopropoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-4-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamminiopropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamminio-2,2-

dimethylpropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{5-chloro-6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(1-methylpiperidine-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-dimethylaminopropyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-2-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(1-ethylpiperidine-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(1-isopropylpyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-propylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[21] A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of [1] to [20], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[22] TLR7 activating agent comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of [1] to [20], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[23] An immune-response modifier comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of [1] to [20], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[24] A therapeutic or prophylactic agent for allergic diseases, viral diseases or cancer, which comprises as an active ingredient the adenine compound according to any one of [1] to [20], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[25] A therapeutic or prophylactic agent for asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, cancer, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, bacterial infectious disease or dermatitis, which comprises as an active ingredient the adenine compound according to any one of [1] to [20], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0006]

The present invention enables to provide useful and novel adenine compounds as a therapeutic or preventive agent for allergic disease, viral disease or cancer, etc.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

[0007]

The embodiments of the present invention are explained in detail below.

The term "halogen" as used herein includes fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine or chlorine.

The term "alkyl" includes straight chain or branched chain alkyl with 1 to 12 carbon atom(s), particularly, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 2-methylpropyl, 1-methylpropyl, 1, 1-dimethylethyl, pentyl, 3-methylbutyl, 2-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 1, 1-dimethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1, 1-dimethylbutyl, 1 2-dimethylbutyl, heptyl, 1-methylhexyl, 1-ethylpentyl, octyl, 1-methylheptyl, 2-ethylhexyl, nonyl, decyl, etc. Preferable one is alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, alkyl with 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkenyl" includes straight chain or branched chain alkenyl with 2 to 10 carbon atoms, particularly, ethenyl, propenyl, 1-methylethenyl, butenyl, 2-methylpropenyl, 1-methylpropenyl, pentenyl, 3-methylbutenyl, 2-methylbutenyl, 1-ethylpropenyl, hexenyl, 4-methylpentenyl, 3-methylpentenyl, 2-methylpentenyl, 1-methylpentenyl, 3,3-dimethylbutenyl, 1 2-dimethylbutenyl, heptenyl, 1-methylhexenyl, 1-ethylpentenyl, octenyl, 1-methylheptenyl, 2-ethylhexenyl, nonenyl, decenyl, etc. Preferable one is alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, more preferably, alkenyl with 2 to 4 carbon atoms.

The term "alkynyl" includes straight chain or branched chain alkynyl with 1 to 10 carbon atoms, particularly, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, 3-methylbutynyl, hexynyl, 4-methylpentynyl, 3-methylpentynyl, 3,3-dimethylbutynyl, heptynyl, octynyl, 3-

methylheptynyl, 3-ethylhexynyl, nonyl, or decynyl, etc. Preferable one is alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, more preferably, alkynyl with 2 to 4 carbon atoms.

[0008]

The term "cycloalkyl" includes 3- to 8-membered monocyclic cycloalkyl, particularly, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. Preferable one is 4- to 6-membered cycloalkyl.

The term "cycloalkoxy" includes 3- to 8-membered monocyclic cycloalkoxy, particularly, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy or cyclooctyloxy.

[0009]

The term "aryl" includes 6- to 10-membered aryl, particularly, phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl. Preferable one is phenyl.

The term "heteroaryl" includes 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heteroaryl containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 2 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, particularly, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, etc. Substituents may bind on any carbon or nitrogen atom where it may be kept in chemically stable state without any limitation for binding positions. Preferable one is 5- or 6-membered heteroaryl.

The term "saturated heterocycle" includes 4- to 10-membered mono- or bi-cyclic saturated heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, particularly, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, perhydroazepinyl, perhydrodiazepinyl (homopiperazinyl), morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholinyl, 1, 1-dioxothiomorpholinyl,

tetrahydrofuranyl, etc. Substituents may bind on any carbon or nitrogen atom where it may be kept in chemically stable state without any limitation for binding positions. Preferable one is 4- to 8-membered monocyclic saturated heterocycle, more preferably, 4- to 6-membered saturated heterocycle.

[0010]

The term "alkylene" includes straight chain or branched chain alkylene with 1 to 12 carbon atom(s), particularly, methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, octamethylene, nonamethylene, decamethylene, 1-methylmethylene, 1-ethylmethylene, 1-propylmethylene, 1-methylethylene, 2-methylethylene, 1-methyltrimethylene, 2-methyltrimethylene, 2-methyltetramethylene, or 3-methylpentamethylene, etc. Preferable one is straight chain or branched chain alkylene with 1 to 10 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 8 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 6 carbon atom(s).

The substituents of the substituted alkylene include hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino.

[0011]

The term "haloalkyl" includes alkyl substituted with 1 to 5 of the same or different halogen(s), particularly, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2-fluoroethyl, 4,4,4-trifluorobutoxy, pentafluoroethyl, etc.

The term "alkoxy" includes straight chain or branched chain alkoxy with 1 to 10 carbon atom(s), particularly, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 2-methylpropoxy, 1-methylpropoxy, 1, 1-dimethylethoxy, pentoxy, 3-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-ethylpropoxy, 1, 1-dimethylpropoxy, hexyloxy, 4-methylpentyloxy, 3-methylpentyloxy, 2-methylpentyloxy, 1-methylpentyloxy, 3,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 1, 1-

dimethylbutoxy, 1 2-dimethylbutoxy, heptyloxy, 1-methylhexyloxy, 1-ethylpentyloxy, octyloxy, 1-methylheptyloxy, 2-ethylhexyloxy, nonyloxy, decyloxy, etc. Preferable one is alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, alkoxy with 1 to 4 carbon atom(s).

The term "haloalkoxy" includes alkoxy substituted with 1 to 5 of the same or different halogen(s), particularly, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 4, 4, 4-trifluorobutoxy, pentafluoroethoxy, etc.

[0012]

The term "alkyl" in "alkylthio", "alkylcarbonyl", "alkylcarbonyloxy", "alkylsulfonyl", "alkylsulfinyl", "alkylamino", "dialkylamino", "alkylcarbamoyl", "dialkylcarbamoyl", "alkylsulfamoyl" and "dialkylsulfamoyl" includes the same as the alkyl group as defined above.

The term "alkylthio" includes straight chain or branched chain alkylthio with 1 to 10 carbon atom(s), particularly, alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, alkylthio with 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkylcarbonyl" particularly includes straight chain or branched chain alkylcarbonyl with 2 to 11 carbon atom(s), preferably, with 2 to 6 carbon atom(s), more preferably, with 2 to 5 carbon atom(s).

The term "alkylcarbonyloxy" includes straight chain or branched chain alkylcarbonyloxy with 2 to 11 carbon atoms, more preferably, with 2 to 6 carbon atoms, more preferably, with 2 to 5 carbon atoms.

The term "alkylsulfonyl" includes straight chain or branched chain alkylsulfonyl with 1 to 10 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkylsulfinyl" includes straight chain or branched chain alkylsulfinyl with 1 to 10 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, with 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkylamino" includes amino substituted with an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s). The term "dialkylamino" includes amino substituted with the same or different two alkyl group(s) having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkylcarbamoyl" includes carbamoyl substituted with an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s). The term "dialkylcarbamoyl" includes carbamoyl substituted with the same or different two alkyl group(s) having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s).

The term "alkylsulfamoyl" includes sulfamoyl substituted with an alkyl group having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s). The term "dialkylsulfamoyl" includes sulfamoyl substituted with the same or different two alkyl group(s) having 1 to 10 carbon atom(s), preferably, 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, 1 to 4 carbon atom(s).

[0013]

The term "alkoxy" in "alkoxycarbonyl" includes the same as the alkoxy group as defined above. Specifically, "alkoxycarbonyl" includes straight chain or branched chain alkoxycarbonyl with 2 to 11 carbon atoms, preferably, with 2 to 6 carbon atoms, more preferably, with 2 to 5 carbon atoms.

[0014]

The term "cycloalkyl" in "cycloalkylcarbonyl", "cycloalkylsulfonyl" and "cycloalkylsulfinyl" includes the same as the cycloalkyl group as defined above.

The term "cycloalkylcarbonyl" particularly includes 3- to 8-

membered monocyclic cycloalkylcarbonyl, preferably, 4- to 6-membered monocyclic cycloalkylcarbonyl.

The term "cycloalkylsulfonyl" particularly includes 3- to 8-membered monocyclic cycloalkylsulfonyl, preferably, 4- to 6-membered monocyclic cycloalkylsulfonyl.

The term "cycloalkylsulfinyl" particularly includes 3- to 8-membered monocyclic cycloalkylsulfinyl, preferably, 4- to 6-membered monocyclic cycloalkylsulfinyl.

The term "cycloalkoxy" in "cycloalkoxycarbonyl" includes the same as the cycloalkoxy group as defined above. Particularly, "cycloalkoxycarbonyl" includes 3- to 8-membered monocyclic cycloalkoxycarbonyl, preferably, 4- to 6-membered cycloalkoxycarbonyl.

[0015]

The term "aryl" in "aryloxy", "arylcarbonyl", "aryloxycarbonyl", "arylsulfonyl", "arylsulfinyl", "arylalkyl" and "aryloxyalkyl" includes the same as the aryl group as defined above. Particularly, "aryloxy" includes phenoxy, 1-naphthoxy or 2-naphthoxy. Particularly, "arylcarbonyl" includes benzoyl, 1-naphthaloyl or 2-naphthaloyl. Particularly, "aryloxycarbonyl" includes phenoxycarbonyl, 1-naphthoxycarbonyl or 2-naphthoxycarbonyl. Particularly, "arylsulfonyl" includes phenylsulfonyl, 1-naphthylsulfonyl, 2-naphthylsulfonyl. Particularly, "arylsulfinyl" includes phenylsulfinyl, 1-naphthylsulfinyl, 2-naphthylsulfinyl. The term "arylalkyl" includes straight chain or branched chain alkyl with 1 to 10 carbon atoms, particularly, with 1 to 6 carbon atoms, more particularly, with 1 to 4 carbon atoms, which is substituted with aryl. The "aryl" includes phenyl. The "aryloxyalkyl" includes straight chain or branched chain alkyl with 1 to 10 carbon atoms, particularly, with 1 to 6 carbon atoms, more particularly, with 1 to 4 carbon atoms, which is substituted with the "aryloxy" as defined above. The "aryloxy" includes phenoxy.

The term "heteroaryl" in "heteroaryloxy", "heteroarylcarbonyl", "heteroaryloxycarbonyl", "heteroarylsulfonyl", "heteroarylsulfinyl", "heteroarylalkyl", and "heteroaryloxyalkyl" includes the same as the heteroaryl as defined above. Particularly, "heteroaryloxy" includes pyrrolyloxy, pyridyloxy, pyrazinyloxy, pyrimidinyloxy, pyridazinyloxy, furyloxy, thienyloxy. Particularly, "heteroarylcarbonyl" includes pyrrolylcarbonyl, pyridylcarbonyl, pyrazinylcarbonyl, pyrimidinylcarbonyl, pyridazinylcarbonyl, furylcarbonyl, thienylcarbonyl, etc. Particularly, "heteroaryloxycarbonyl" includes pyrrolyloxycarbonyl, pyridyloxycarbonyl, pyrazinyloxycarbonyl, pyrimidinyloxycarbonyl, pyridazinyloxycarbonyl, furyloxycarbonyl, thienyloxycarbonyl. Particularly, "heteroarylsulfonyl" includes pyrrolylsulphonyl, pyridylsulphonyl, pyrazinylsulphonyl, pyrimidinylsulphonyl, pyridazinylsulphonyl, furylsulphonyl, thienylsulphonyl. Particularly, "heteroarylsulfinyl" includes pyrrolylsulfinyl, pyridylsulfinyl, pyrazinylsulfinyl, pyrimidinylsulfinyl, pyridazinylsulfinyl, furylsulfinyl, thienylsulfinyl. The "heteroarylalkyl" includes straight chain or branched chain alkyl with 1 to 10 carbon atoms, particularly, with 1 to 6 carbon atoms, more particularly, with 1 to 4 carbon atoms, which is substituted with the heteroaryl group as defined above. The "heteroaryloxyalkyl" includes straight chain or branched chain alkyl with 1 to 10 carbon atoms, particularly, with 1 to 6 carbon atoms, more particularly, with 1 to 4 carbon atoms, which is substituted with the heteroaryloxy group as defined above. The "heteroaryl" includes pyrrolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, thienyl.

[0016]

The term "nitrogen-containing saturated heterocycle" used herein includes, preferably, 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3

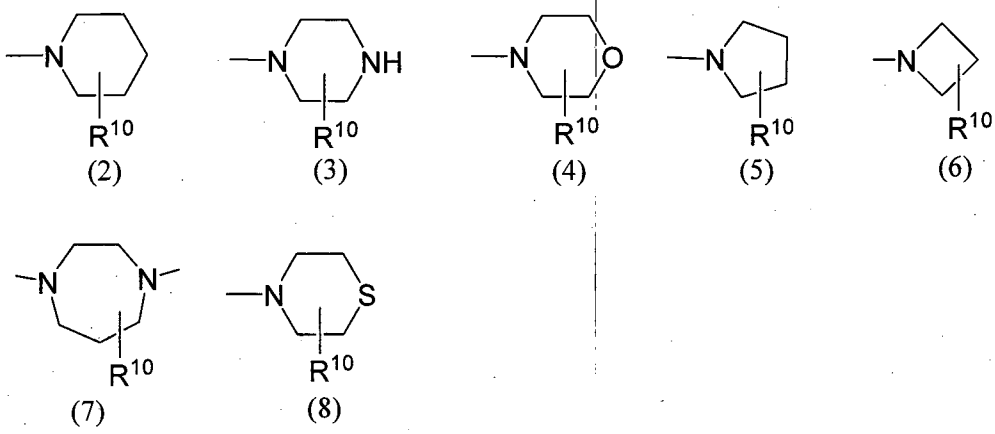
nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur.

The "nitrogen-containing saturated heterocycle" formed by combining R^2 with L^2 may include pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine or the like.

The "NR^2R^3", wherein R^2 is combined together with R^3 to form a nitrogen-containing saturated heterocycle, includes preferably the nitrogen-containing saturated heterocycle of the formulae (2) to (8):

[0017]

[Chemical formula 2]



wherein R^{10} is the substituent of the nitrogen-containing saturated heterocycle as defined above, which may bind to any carbon atoms and imino.

Preferably, R^{10} may include halogen; hydroxy; oxo; alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, wherein said alkyl, alkoxy and alkylcarbonyl is optionally substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from halogen, cyano, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted phenoxy, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s); 3- to 6-

membered cycloalkyl; amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s); alkylcarbonylamino with 2 to 6 carbon atoms; carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s); substituted or unsubstituted phenyl; substituted or unsubstituted phenoxy, substituted or unsubstituted phenyl-alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); substituted or unsubstituted phenoxy-alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); substituted or unsubstituted 5- to 6-membered heteroaryl; substituted or unsubstituted 5- to 6-membered heteroaryloxy; substituted or unsubstituted 5- to 6-membered heteroaryl-alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); and substituted or unsubstituted 5- to 6-membered heteroaryloxy-alkyl with 1 to 6 carbon atom(s). Said substituted phenyl, substituted phenoxy, substituted heteroaryl and substituted heteroaryloxy may be those substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s).

In formula (1), "NR^2R^3" includes preferably the groups of the formulae (3) and (7) as represented above, when the group L^2 is a single bond.

[0018]

The aromatic carbocycle in A includes benzene ring or naphthalene ring without any limitation for binding position. Since said ring A is divalent in the formula (1), any two hydrogens on the ring should involve in the linkages.

The aromatic heterocycle in A includes 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic aromatic heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur without any limitation for binding position, where it may be kept in chemically stable state. The aromatic heterocycle particularly includes furan, thiophen, pyrrole, pyridine, indole, isoindole, quinoline, isoquinoline,

pyrazole, imidazole, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, thiazole or oxazole, etc. 5- to 6- membered monocyclic aromatic heterocycle is preferable. Since ring A is divalent in the formula (1), any two hydrogens on the ring should involve in the linkages.

The aromatic carbocycle and aromatic heterocycle in A may be substituted with the same or different 1 to 3 substituent(s), wherein the substituent includes halogen, hydroxy, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl alkylsulfinyl, and amino optionally substituted with one or two alkyl(s).

In case that L^2 is alkylene and any one to three of methylene group(s) in said alkylene is replaced by oxygen, sulfur, SO, SO_2, carbonyl, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ wherein R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl, it is not limited which methylene group should be replaced, so long as the methylene is not bind to NR^2R^3 and kept in chemically stable state. Said methylene group may be replaced preferably with oxygen, sulfur, SO, SO_2, or carbonyl, more preferably with oxygen.

In a preferable embodiment, the compounds of the formula (1) may be that wherein L^1 and L^2 are both methylene, or L^1 is methylene and L^2 is the group of the formula: $-O-(CH_2)_n$ wherein n is an integer of 2 to 4.

In another preferable embodiment, the compounds of the formula (1) may be that wherein A is pyridine; L^1 is methylene; L^2 is the group of the formula: $-O-(CH_2)_n$ wherein n is an integer of 2 to 4, NR^2R^3 is amino, alkylamino, dialkylamino, or the group of any one of the formulae (2) to (8) as represented above.

In another preferable embodiment, the compounds of the formula (1) may be that wherein A is pyridine; L^1 is methylene; L^2 is a single bond, NR^2R^3 is the group of the formula (3) as represented above.

[0019]

As used herein, "4- to 8-membered saturated heterocycle", to which two substituents of substituted amino are combined together with the mitrogen atom, includes 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, and it may bind on any positions without any limitation where it may be kept in chemically stable state. The sulfur atom may be substituted with 1 or 2 oxygen atom(s). Suitable examples are azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholin-1-oxide, thiomorpholine-1,1-dioxide, 1,4-perhydrodiazepine, perhydroazepine, imidazolidine, oxazolidine, etc.

[0020]

In formula (1), X is preferably oxygen or a single bond. In case that X is NR^7, R^7 is preferably hydrogen or alkyl with 1 to 3 carbon atom(s), more preferably, hydrogen or methyl.

In formula (1), R^1 is preferably substituted or unsubstituted straight chain or branched chain alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), more preferably, substituted or unsubstituted straight chain alkyl with 1 to 4 carbon atom(s), and particularly incluses substituted or unsubstituted methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylbutyl, etc.

In case that R^1 is substituted alkyl, the substituent of the alkyl preferably includes halogen, hydroxy, straight chain or branched chain alkoxy with 1 to 4 carbon atom(s), straight chain or branched chain alkylthio with 1 to 4 carbon atom(s), 3- to 6-membered cycloalkyl, phenyl, 5- to 6-membered heteroaryl, wherein said cycloalkyl, phenyl and heteroaryl are optionally substituted with halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) or alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s). More preferably, the substituent includes fluorine, hydroxy, cyclopropyl or

straight chain or branched chain alkoxy with 1 to 3 carbon atom(s), which may be substituted with the same or different one or more, preferably one to five, more preferably one to three, substituent(s). The R^1 particularly includes methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylbutyl, 2-methoxyethyl, cyclopropylmethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 4, 4, 4-trifluorobutyl, 4-pyridylmethyl, etc.

The adenine compounds of the present invention are intended to include all tautomers, geometric isomers or stereoisomers, and optionally, a mixture thereof depending on the kinds of substituents.

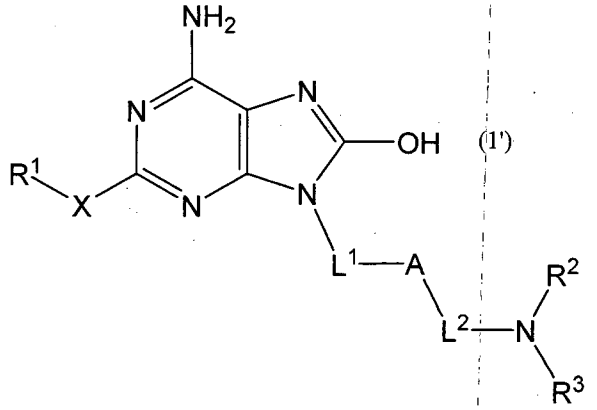
In other words, in case that one or more asymmetric carbon atom(s) may exist in the compound of the formula (1), diastereomers and enantiomers may also exist, and the present invention includes the diastereomers, the enantiomers, and mixtures and isolated forms thereof.

[0021]

Additionally, the adenine compound of the formula (1) and a tautomer thereof are chemically equivalent, and the adenine compound of the present invention also includes the tautomer thereof. Particularly, the tautomer is in the form of hydroxy of the formula (1'):

[0022]

[Chemical formula 3]



wherein R^1, R^2, R^3, A, X, L^1 and L^2 are as defined above.

A pharmaceutically acceptable salt includes acid addition salt and base addition salt. For example, the acid addition salt includes an inorganic acid salt such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydroiodide, nitrate, phosphate, etc., and an organic acid salt such as citrate, oxalate, acetate, formate, propionate, benzoate, trifluoroacetate, fumarate, maleate, succinate, tartrate, lactate, pyruvate, methanesulfonate, benzenesulfonate, para-toluenesulfonate, etc., and the base addition salt includes an inorganic base salt such as sodium salt, potassium salt, calcium salt, magnesium salt, ammonium salt, etc., and an organic base salt such as triethyl ammonium salt, triethanol ammonium salt, pyridinium salt, diisopropyl ammonium salt, etc., and additionally, amino acid salt such as basic or acidic amino acid including arginine, aspartic acid and glutamic acid. The compound of the formula (1) may be a hydrate, or a solvate such as ethanolate.

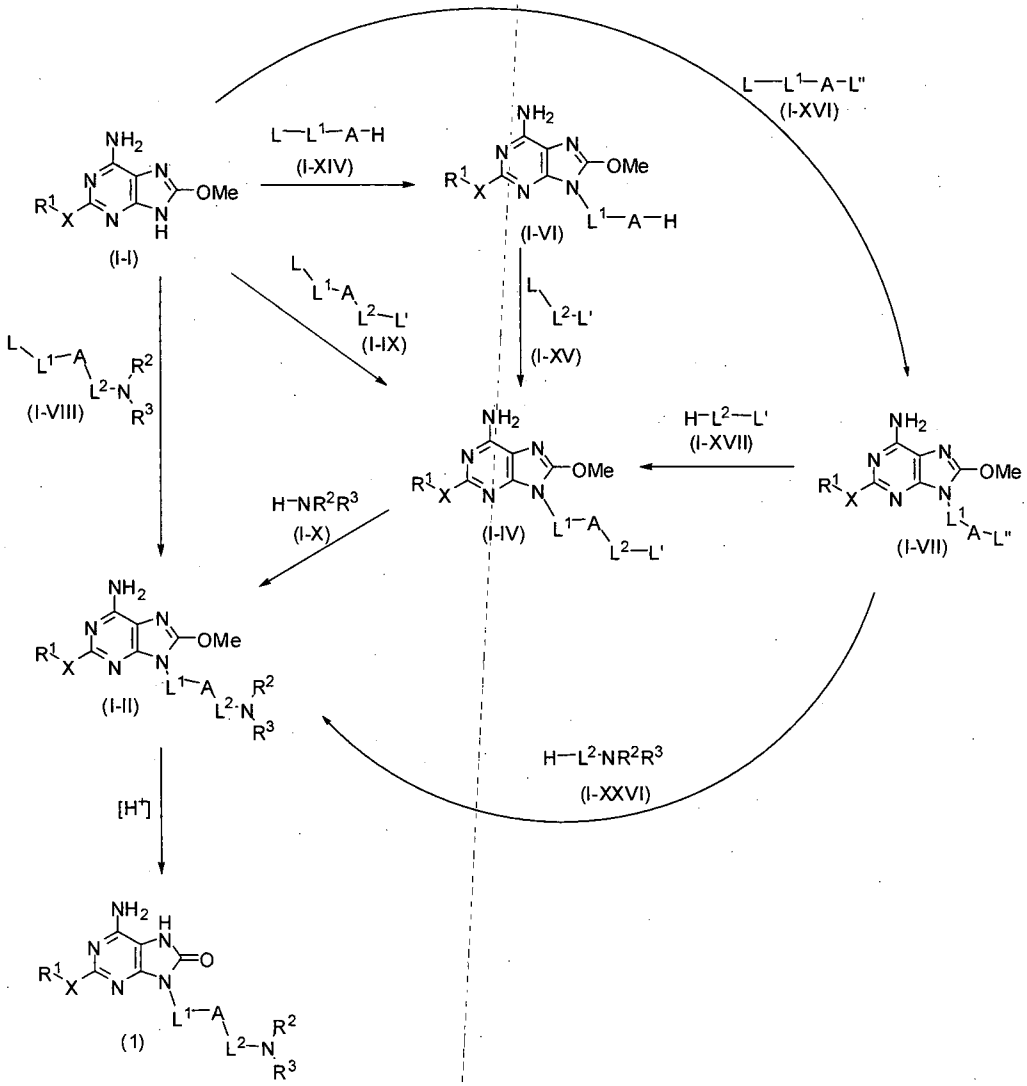
[0023]

The compound of the general formula (1) may be prepared by the following methods. Starting compounds which are not described below may be prepared according to the following methods or known methods or those similar thereto.

[0024]

Preparation Method 1

[Chemical formula 4]



In the above Scheme, L, L' and L" are leaving groups which may be the same or different each other; A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 and L^2 are as defined above.

In case that the compound or the intermediate thereof of the present invention has a functional group such as amino, carboxy, hydroxy or oxo, a protection or deprotection technique may be applied, if necessary. A preferable protective group, a method for protection and deprotection are particularly described in "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

Compound (I-I) may be reacted with compound (I-VIII) in the presence of a base to give compound (I-II). For example, the base which

may be used therein includes alkali metal carbonate such as sodium carbonate or potassium carbonate, alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, metal hydride such as sodium hydride, or metal alkoxide such as potassium t-butoxide, etc. For example, the solvent which may be used therein includes aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide or acetonitrile, halogenated hydrocarbon solvent such as carbon tetrachloride, chloroform or methylene chloride, ether solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 0°C to around a boiling point of the solvent.

[0025]

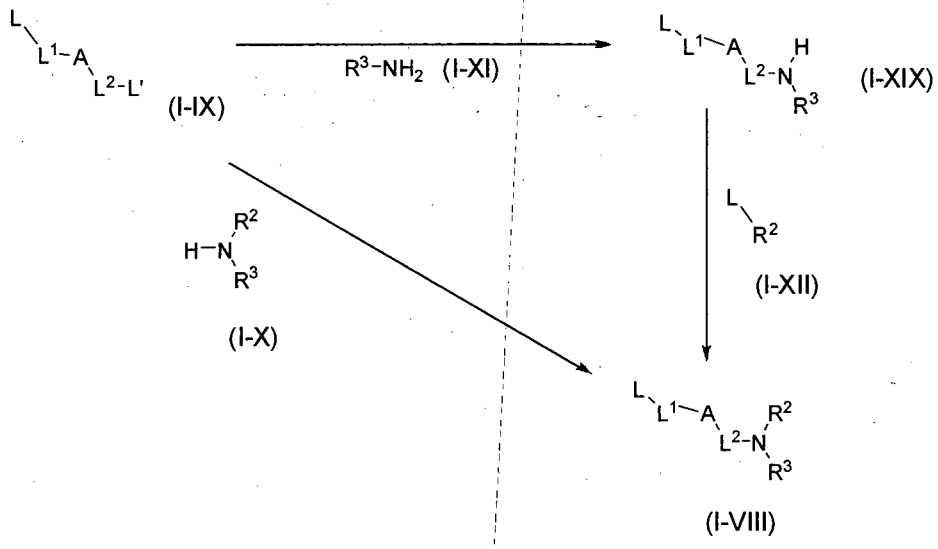
The compound of formula (1) may be obtained by treating the compound (I-II) under an acidic condition. For example, the acid used in the acid-treatment includes an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid or sulfuric acid, or an organic acid such as trifluoroacetic acid, etc. For example, the solvent which may be used therein includes water, or a mixture of water and an organic solvent. The organic solvent includes ether solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran, aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide or acetonitrile, or alcoholic solvent such as methanol or ethanol, etc. The reaction temperature is, for example, selected from the range of room temperature to around a boiling point of the solvent. The conversion of methoxy on 8-position of the adenine ring into oxo by acid treatment may be carried out not in the final step but in any steps.

[0026]

Compound (I-VIII) may be prepared by the following methods.

[0027]

[Chemical formula 5]



In the above Scheme, L, L', A, R^2, R^3, L^1 and L^2 are as defined above.

Compound (I-IX) may be reacted with compound (I-X) in the similar manner to the above to give compound (I-VIII). Alternatively, compound (I-IX) may be reacted with compound (I-XI) in the similar manner to the above to give compound (I-XIX), followed by reacting with compound (I-XII) in the similar manner to the above to give compound (I-VIII). Compound (I-IX) may be known in the art or prepared from any known compound in a manner known to those skilled in the art.

In the preparation step from compound (I-I) to compound (I-II), compound (I-I) may be also reacted with compound (I-IX) in the similar manner to the above to give compound (I-IV), followed by reacting with compound (I-X) in the similar manner to the above to give compound (I-II).

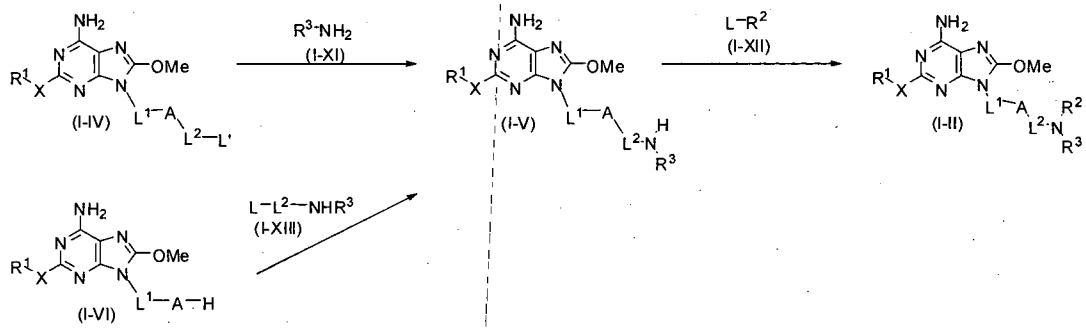
In the preparation step from compound (I-I) to compound (I-IV), compound (I-I) may be also reacted with compound (I-XIV) in the similar manner to the above to give compound (I-VI), followed by reacting with compound (I-XV) in the similar manner to the above to give compound

(I-IV).

In the preparation step from compound (I-I) to compound (I-II), compound (I-I) may be also reacted with compound (I-XVI) in the similar manner to the above to give compound (I-VII), followed by reacting with compound (I-XXVI) in the similar manner to the above to give compound (I-II).

[0028]

[Chemical formula 6]



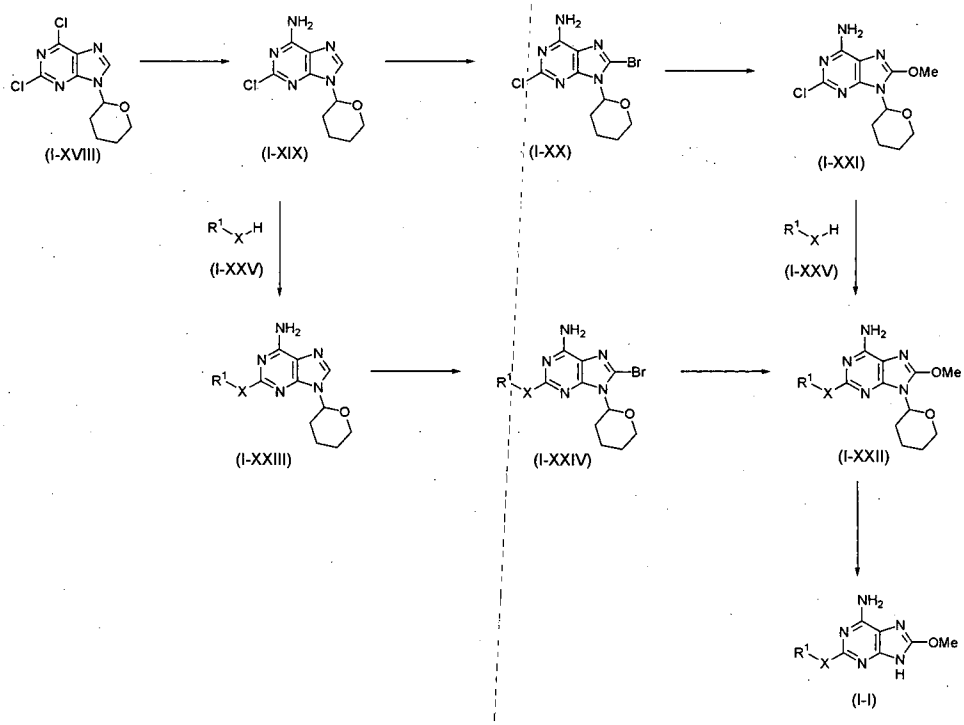
In the above Scheme, L, L', A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 and L^2 are as defined above. Compound (I-VI) can be firther reacted with compound (I-XIII) to give compound (I-V). Alternatively, compound (I-V) may be obtained by the reaction of compound (I-IV) with compound (I-XI). Compound (I-V) may be reacted with compound (I-XII) to gene compound (I-II).

[0029]

Compound (I-I) may be prepared according to the following methods.

[0030]

[Chemical formula 7]



In the above Scheme, R^1 and X are as defined above.

Compound (I-XVIII) may be reacted with ammonia in aqueous solution, organic solvent or a mixture of water and organic solvent to give compound (I-XIX).

For example, the organic solvent includes alcoholic solvent such as methanol, ethanol, propanol or butanol, ether solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or diglyme, aprotic solvent such as acetonitrile, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of room temperature to 200°C. A reaction container such as autoclave may be used in the reaction.

[0031]

Compound (I-XIX) may be brominated to give compound (I-XX). For example, a brominating agent which may be used therein includes bromine, hydrobromic acid perbromide or N-bromosuccinimide, etc., and for example, a reaction auxiliary such as sodium acetate may be added to the reaction. For example, the solvent which may be used

therein includes halogenated hydrocarbon solvent such as carbon tetrachloride, methylene chloride or dichloroethane, ether solvent such as diethyl ether, acetic acid, or carbon disulfide, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 0°C to around a boiling point of the solvent.

Compound (I-XX) may be reacted with sodium methoxide to give compound (I-XXI).

For example, the organic solvent which may be used therein includes ether solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, or alcoholic solvent such as methanol, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of room temperature to around a boiling point of the solvent.

Compound (I-XX) may be also treated in an aqueous alkaline solution containing methanol to give compound (I-XXI).

The aqueous alkaline solution which may be used therein includes an aqueous solution of alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide. For example, the reaction temperature is selected from the range of room temperature to around a boiling point of the solvent.

[0032]

Compound (I-XXI) may be reacted with compound (I-XXV) to give compound (I-XXII).

The reaction is carried out in the presence or absence of a base in case that X is NR^7 wherein R^7 is hydrogen or alkyl. For example, the base which may be used therein includes alkali metal carbonate such as sodium carbonate or potassium carbonate, alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, or an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine or 4-dimethylaminopyridine, etc.

For example, the solvent which may be used therein includes ether solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or diglyme, alcoholic solvent such as propanol or butanol, or aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, or the reaction may be carried out in the absence of solvent. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 50°C to 200°C.

The reaction is carried out in the presence of a base in case that X is oxygen or sulfur. For example, the base which may be used therein includes alkali metal such as sodium or potassium, or alkali metal hydride such as sodium hydride. For example, the solvent which may be used therein includes ether solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or diglyme, or aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide, or the reaction may be carried out in the absence of solvent. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 50°C to 200°C.

The reaction may be carried out by oxidizing the corresponding intermediate for preparation wherein X is sulfur with oxone™ or m-chloroperbenzoic acid (mCPBA) in case that X is SO_2.

Alternatively, in the preparation step from compound (I-XIX) to compound (I-XXII), compound (I-XXIII) may be synthesized in the similar manner to the above to give compound (I-XXIV), followed by obtaining compound (I-XXII).

Compound (I-XXII) may be treated with an acid in an organic solvent such as methanol to give compound (I-I).

For example, the acid which may be used therein includes an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid or sulfuric acid, or an organic acid such as trifluoroacetic acid. For example, the solvent which may be used therein includes water, or a mixture of water and an organic solvent. The organic solvent includes ether solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran, aprotic solvent such as N,N-

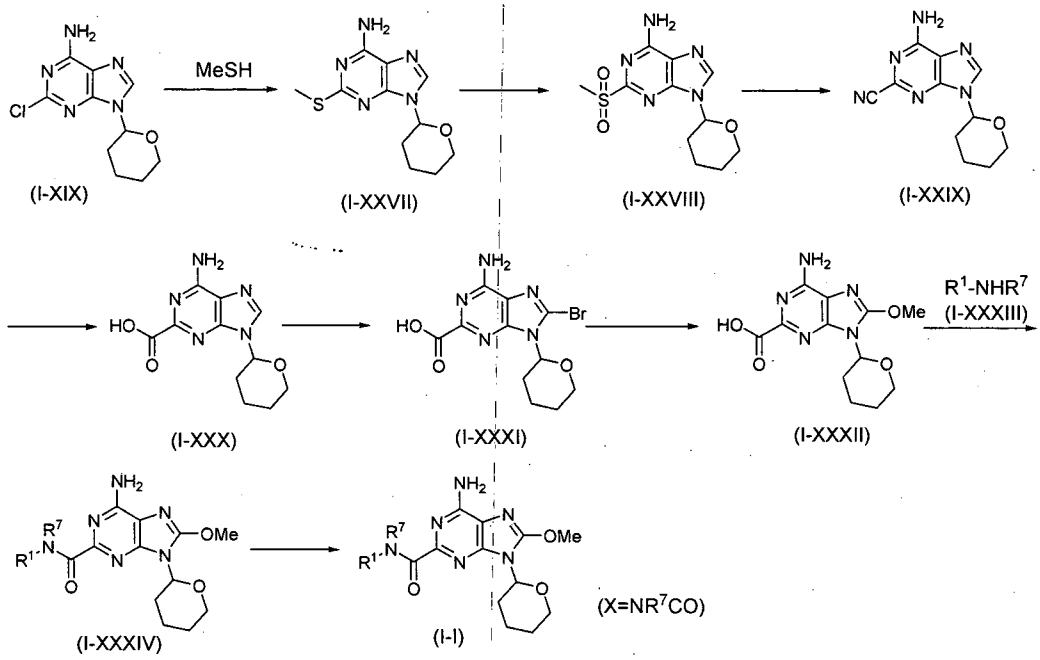
dimethylformamide or acetonitrile, or alcoholic solvent such as methanol or ethanol. For example, the reaction temperature is selected from the range of room temperature to around a boiling point of the solvent.

[0033]

Compound (I-I) may be prepared according to the following methods in case that X is NR^7CO wherein R^7 is as defined above.

[0034]

[Chemical formula 8]



(I-XIX) (I-XXVII) (I-XXVIII) (I-XXIX)

(I-XXX) (I-XXXI) (I-XXXII)

(I-XXXIV) (I-I)

In the above Scheme, R^1 and R^7 is as defined above.

Compound (I-XIX) is reacted with methanethiol in the presence of a base to give Compound (I-XXVII). Suitable base includes, for example, alkali metals such as sodium and potassium, or alkali metal hydrides such as sodium hydride.

Compound (I-XXVIII) may be prepared by oxidating compound (I-XXVII) with oxone or m-chloroperhydrobenzoate (mCPBA).

Compound (I-XXVIII) may be treated with sodium cyanide or potassium cyanide to give compound (I-XXIX).

Compound (I-XXIX) may be hydrolyzed with alkaline aqueous solution to give Compound (I-XXX).

Compound (I-XXX) may be brominated at 8-posion of the adenine in a similar manner to the above to give compound (I-XXXI), which is methoxylated to afford compound (I-XXXII).

Compound (I-XXXII) may be converted to an amide compound (I-XXXIV), which has been substituted with various substituents. For example, compound (I-XXXII) can be condensed with amine (compound (I-XXXIII)) in the presence of a condensing agent such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) can afford the corresponding amido compound (compound I-XXXIV).

Compound (I-XXXIV) may be treated with trifluoroacetate in an organic solvent such as methanol to geve Compound (I-I).

[0035]

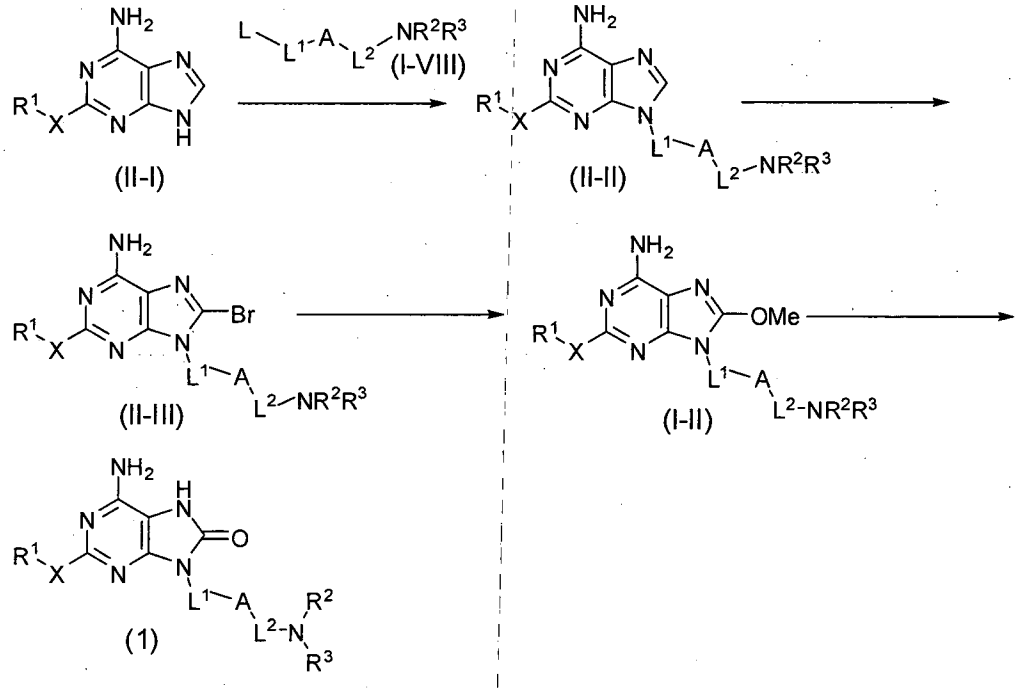
The compound of the general formula (1) may be also prepared by the following methods using compound (II-I) as a starting compound. The starting compound (II-I) is disclosed in WO 2002/085905 and WO 2004/029054 in detail. Starting compounds which are not described below may be prepared according to the following methods or known methods or those similar thereto.

[0036]

Preparation Method 2

[0037]

[Chemical formula 9]



In the above Scheme, L, A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 and L^2 are as defined above.

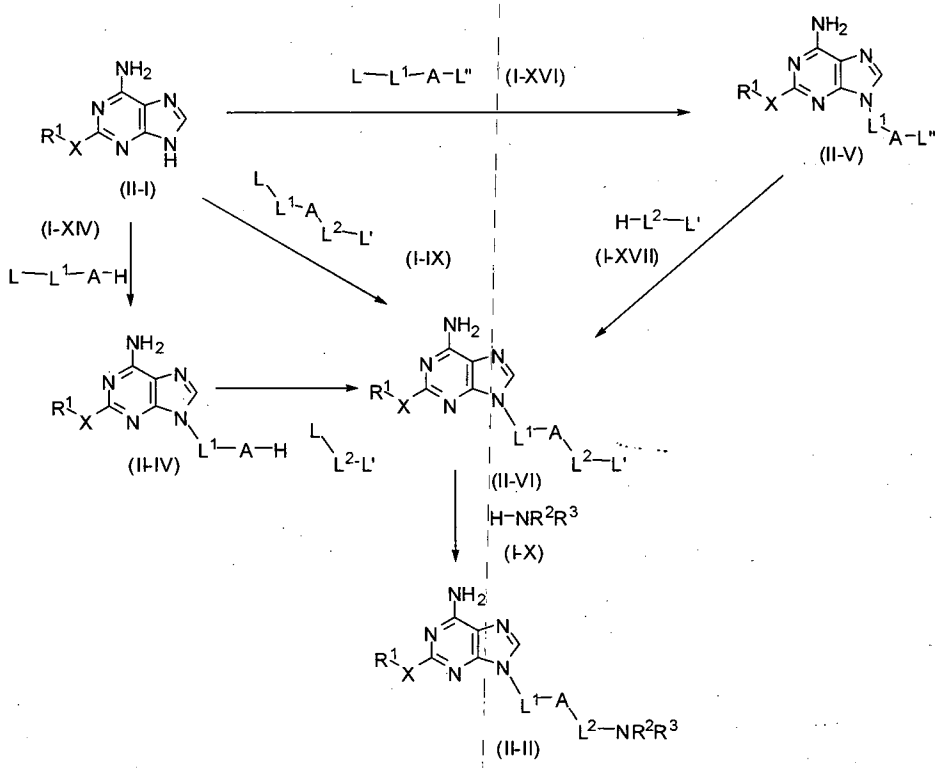
Compound (II-I) may be reacted with compound (I-VIII) in the presence of a base to give compound (II-II). For example, the base which may be used therein includes alkali metal carbonate such as sodium carbonate or potassium carbonate, alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, metal hydride such as sodium hydride, or metal alkoxide such as potassium t-butoxide. For example, the solvent which may be used therein includes aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide or acetonitrile, halogenated hydrocarbon solvent such as carbon tetrachloride, chloroform or methylene chloride, ether solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 0°C to around a boiling point of the solvent.

Compound (1) may be obtained in a similar manner to Preparation Method 1 from compound (II-II).

Alternatively, in the preparation step from compound (II-I) to compound (II-II), compound (II-II) may be obtained via synthesis of compound (II-IV), compound (II-V) or compound (II-VI), in a similar manner to Preparation Method 1.

[0038]

[Chemical formula 10]



In the above Scheme, L, L', L", A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 and L^2 are as defined above.

Compound (II-II) may be brominated to give compound (II-III). For example, a brominating agent which may be used therein includes bromine, hydrobromic acid perbromide or N-bromosuccinimide, etc., and for example, a reaction auxiliary such as sodium acetate may be added to the reaction. For example, the solvent which may be used therein includes halogenated hydrocarbon solvent such as carbon tetrachloride, methylene chloride or dichloroethane, ether solvent such as diethyl ether, acetic acid, or carbon disulfide, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of about 0°C to around

a boiling point of the solvent.

Compound (II-III) may be reacted with metal alkoxide such as sodium methoxide to give compound (I-II).

For example, the solvent which may be used in the reaction with metal alkoxide includes ether solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, or alcoholic solvent corresponding to metal alkoxide used therein such as methanol, etc. For example, the reaction temperature is selected from the range of room temperature to around a boiling point of the solvent.

Alternatively, compound (I-II) may be obtained using compound compound (II-I), compound (II-II), compound (II-IV), compound (II-V) and compound (II-VI), via bromination at 8-position and the steps in the similar manner to the above sinthesis from compound (II-I) to compound (II-II).

[0039]

The adenine compounds, intermediates or starting compounds thereof with any functional groups in the present invention may be optionally subjected to homologation reaction, substituent introduction reaction or functional group transformation reaction, etc. in an appropriate step, or more specifically, in any halfway step of each preparation method described in the above Preparation Method 1 or 2 according to a conventional method known to those skilled in the art. For these reactions, a method described in "Jikken-Kagaku-Koza (edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen)", or "Comprehensive Organic Transformation, Author: R. C. Larock, (VCH Publishers, Inc, 1989)", etc. may be used. The homologation reaction includes, for example, a method wherein ester is converted into hydroxymethyl using a reducing agent such as lithium aluminum hydride, followed by introducing a leaving group to introduce cyano, etc. The functional

group transformation reaction includes, for exmaple, acylation or sulfonylation reaction using acid halide, sulfonyl halide, etc., a reaction using alkylating agent such as halogenated alkyl, carbon-carbon bond formation reaction such as hydrolysis reaction, Friedel-Crafts reaction or Wittig reaction, oxidation or reduction reaction, etc.

When the compound of the present invention or an intermediate thereof contains a functional group such as amino, carboxy, hydroxy or oxo in the present invention, a protection or deprotection technique may optionally be applied. A preferable protective group, a method for protection and deprotection are specifically described in "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

The compound of the formula (1) or an intermediate for preparing the same of the present invention may be purified by a method known to those skilled in the art. For example, it may be purified by column chromatography (e.g., silica gel column chromatography, or ion-exchange column chromatography), or recrystallization, etc. The solvent which may be used in the recrystallization includes, for example, alcoholic solvents such as methanol, ethanol or 2-propanol, ether solvents such as diethyl ether, ester solvents such as ethyl acetate, aromatic hydrocarbon solvents such as benzene or toluene, ketone solvents such as acetone, hydrocarbon solvents such as hexane, aprotic solvents such as N,N-dimethylformamide or acetonitrile, water, or a mixture thereof, etc. Other purification methods include a method described in Jikken-Kagaku-Koza (edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen), vol. 1, etc.

[0040]

The compound of the formula (1) with one or more asymmetric

center(s) of the present invention may be prepared by using a starting material with asymmetric centers or introducing asymmetric centers in any half way steps according to a conventional method. For example, enantiomers may be obtained by using optically active starting materials or carrying out optical resolution in an appropriate step of the preparation method. For example, the optical resolution may be carried out by a diastereomeric method wherein the compound of the formula (1) or an intermediate thereof is reacted with an optically active acid (e.g., monocarboxylic acid such as mandelic acid, N-benzyloxyalanine or lactic acid, dicarboxylic acid such as tartaric acid, o-diisopropylidene tartaric acid or malic acid, or sulfonic acid such as camphorsulfonic acid or bromocamphorsulfonic acid) to form a salt thereof in an inactive solvent (e.g., alcoholic solvent such as methanol, ethanol or 2-propanol, ether solvent such as diethyl ether, ester solvent such as ethyl acetate, hydrocarbon solvent such as toluene, or aprotic solvent such as acetonitrile, and a mixture thereof).

The optical resolution may be also carried out by reacting the compound of the formula (1) or an intermediate thereof having an acidic functional group such as carboxy with an optically active amine (e.g., organic amine such as α-phenethylamine, kinin, quinidine, cinchonidine, cinchonine, strychnine) to form a salt thereof.

[0041]

A temperature for forming the salt is selected from the range of room temperature to a boiling point of the solvent. In order to improve an optical purity, it is desirable to raise the temperature up to around a boiling point of the solvent. The precipitated salt may be cooled in filtration to improve its yield as necessary. The usage of an optically active acid or amine is properly in the range of about 0.5 to about 2.0 equivalents, preferably around 1 equivalent, to the substrate. The

crystal may be also, as necessary, recrystallized in an inactive solvent (e.g., alcoholic solvent such as methanol, ethanol, 2-propanol, ether solvent such as diethyl ether, ester solvent such as ethyl acetate, hydrocarbon solvent such as toluene, aprotic solvent such as acetonitrile, and a mixture thereof) to give an optically active salt in high purity. The optically resolved salt may be also, as necessary, treated with acid or base in a conventional manner to give in a free form. [0042]

The adenine compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention activates toll-like receptor (TLR), specifically TLR7, and is useful as an immune-response modifier and a therapeutic or preventive agent for diseases such as diseases associated with abnormality of immune response (e.g., autoimmune diseases and allergic diseases), various infectious diseases wherein an immune response is desired to be activated or cancer. For example, the adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention is useful as a therapeutic or preventive agent for diseases including the following (1) to (8).

(1) Respiratory affections, including intermittent or persistent asthma of every severity (e.g., bronchial asthma, allergic asthma, intrinsic asthma, extrinsic asthma, exercise-induced asthma, asthma induced by drug (e.g., NSAID such as aspirin and indometacin), dust-induced asthma, and airway hyper-responsiveness diseases caused by other factors); chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bronchitis (e.g., infectious bronchitis, eosinophilic bronchitis); emphysema; bronchiectasis; cystic fibrosis; sarcoidosis; farmer's lung and related diseases thereof; hypersensitivity pneumonitis; lung fibrosis (e.g., cryptogenic fibrosing alveolitis, idiopathic interstitial pneumonitis, and complicating anti-neoplastic therapy chronic infectious diseases

including tuberculosis bacterial, aspergillus or other fungal infectious diseases, etc.); complication by lung transplantation; vascular and thrombotic pulmonary disease and pulmonary hypertension; antitussive activity including treatment of chronic cough associated with inflammation or secretion of airway and iatrogenic cough; acute or chronic rhinitis including rhinitis medicamentosa or vasomotor rhinitis; perennial or seasonal allergic rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever); nasal polyposis; acute virus infection including common cold disease and respiratory infectious diseases by syncytium virus, influenza, coronavirus (including SARS) and adenovirus.

(2) Skin diseases, including psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis and other eczematous dermatitis, and delayed hypersensitivity reaction; phytodermatitis and photodermatitis; seborrheic dermatitis, dermatitis herpetiformis; lichen planus, lichen sclerosis, lichen sclerosus et atrophicus, pyoderma gangrenosum, skin sarcoidosis, discoid lupus erythematosus, pemphigus, pemphigoid, epidermolysis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitides, toxic erythemas, cutaneous eosinophilias, alopecia areata, malepattern boldness, Sweet syndrome, Weber-Christian syndrome, erythema multiforme; infectious or noninfectious cellulitis; panniculitis; cutaneous lymphoma, nonmelanoma skin cancer or other dysplastic lesions; drug-induced disease including fixed drug eruption.

[0043]

(3) Eye diseases, including blepharitis; conjunctivitis including perennial and vernal allergic conjunctivitis; iritis; anterior and posterior uveitis; choroiditis; retinal disease associated with autoimmune, denaturation or inflammation; ophthalmitis including sympathetic ophthalmia; sarcoidosis; viral, fungal or bacterial infectious diseases.

(4) Genitourinary diseases, including nephritis including interstitial and glomerulonephritis; nephrotic syndrome; cystitis including acute or chronic (interstitial) cystitis and Hunner's ulcer; acute or chronic urethritis, prostatitis, epididymitis, oophoritis and salpingitis; vulvovaginitis; Peyronie's disease; erectile dysfunction (male and female).

(5) Allograft rejections, including posttransfusion acute and chronic rejection after transplantation of kidney, heart, liver, lung, marrow, skin or cornea, etc.; or chronic graft-versus-host disease.

(6) Autoimmune diseases, including chronic rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, Hashimoto's thyroiditis, Grave's disease, Addison's disease, diabetes, idiopathic thrombocytopenic purpura, eosinophilic fasciitis, high IgE syndrome, or other autoimmune diseases and allergic diseases such as autoimmune disease syndrome including antiphospholipid antibody syndrome.

(7) Cancer diseases, including prostate cancer, breast cancer, lung cancer, uterus cancer, ovarian cancer, pancreas cancer, liver cancer, colon cancer, stomach cancer, skin cancer or cerebral tumor, and malignant bone marrow neoplasm (e.g., leukemia) and lymphoproliferative tumor such as Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma. It is useful for usual treatment of these cancer diseases and also for prevention or treatment of metastasis, tumor recurrence and paraneoplastic syndrome.

[0044]

(8) Infectious diseases, including viral infectious diseases such as genital wart, common wart, plantar wart, hepatitis B, hepatitis C, herpes simplex viral disease, molluscum contagiosum, variola, acquired

immune deficiency syndrome (HIV), and infectious diseases caused by human papillomavirus (HPV), cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), rhinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza virus or parainfluenza virus; bacterial diseases such as tuberculosis, mycobacterium avium complex, Hansen's disease; other infectious diseases such as infectious diseases caused by various fungi, candida, chlamydia or aspergillus, cryptococcus meningitis, carinii pneumonia, cryptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, trypanosome infectious diseases, or leishmaniasis.

The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention is also useful as a vaccine adjuvant.

[0045]

The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention has a TLR activating effect, more specifically a TLR7 activating effect. The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention also shows interferon-α- and interferon-γ-inducing activity, and IL-4/IL-5 producing inhibition activity, and acts as an agent with helper T cell type 1 (Th1 cell)/helper T cell type 2 (Th2 cell) selective immunomodulating activity. In other words, it is preferably useful as a therapeutic or preventive agent for allergic diseases caused by Th2 cell such as asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis or atopic dermatitis due to its Th2 cell selective immunosuppressive action. On the other hand, owing to its immunostimulatory action, they are also useful as a therapeutic or preventive agent for various diseases, such as cancer, viral infectious diseases (e.g., hepatitis B, hepatitis C, acquired immune deficiency syndrome (HIV), human papillomavirus disease (HPV)), bacterial infectious diseases, skin diseases (e.g., psoriasis), etc.

[0046]

The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention is useful for treatment of airway obstruction diseases/conditions such as asthma or COPD, or for reducing the risk of these diseases.

[0047]

The "preventive agent" is adminstered to a patient, who has not been affected with certain disease or who has no problem in a health condition at the time of administration of the agent, in order to prevent the disease or prevent the symptoms of the disease from worsening. The "prevention" (or "preventive ") is expected to be suitable particularly for a person who has previous history of certain disease or be at increased risk for such disease. Generally, a person at risk for certain disease or deplopment of symptoms has a family history of such disease or can be identified by genetic diagnosis for such disease.

[0048]

The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention may be orally or parenterally administered without any limitation to the dosage forms. For example, an oral preparation may include capsules, powders, tablets, granules, subtle granules, syrups, liquids, suspensions, etc., and a parenteral preparation may include injections, drips, eye-drops, preparations for intrarectal administration, inhalations, air sprays (e.g., aerosols, dry powders, or liquid/suspensions for sprays, aerosols, or cartridge sprays for inhalators or insufflators, etc.), lotions, gels, ointments, creams, transdermal absorbents, transmucosal absorbents, nasal preprations, eardrops, tapes, transdermal patches, cataplasms, external powders, etc. These preparations may be prepared according to a conventional technique, and may contain conventional carriers, fillers, binders, lubricants, stabilizers, disintegrants, buffers, solubilizing agents, isotonic agents, surfactants, preservative agents, perfumes, and further

optionally contains 2 or more kinds of additives for preparations.

The adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention may be incorporated with a pharmaceutically acceptable carrier in a manner known to those skilled in the art to prepare a pharmaceutical composition suitable for each dosage form. For example, the adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be formed into a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient 0.05 to 99% by weight, preferably 0.05 to 80% by weight, more preferably 0.1 to 70% by weight, more preferably 0.1 to 50% by weight of the compound.

[0049]

Among the oral preparations, liquid preparations such as emulsions and syrups may be prepared by optionally using additives for preparations including water; sugars such as sucrose, sorbit, fructose; ethanol; glycols such as polyethyleneglycol, propyleneglycol, glycerol; oils such as sesame oil, olive oil, soy bean oil; preservative such as p-hydroxybenzoic esters; sweetener such as saccharin; thickener such as carboxymethylcellulose; flavors or colorants such as strawberry flavor, peppermint flavor, etc.

Solid preparations such as capsules, tablets, powders, granules, etc. may be prepared by optionally compounding the following carriers. Specifically, they may be prepared by using excipient such as lactose, glucose, sucrose, sorbitol, mannitol (mannite), cellulose derivatives; disintegrant such as starch (e.g., potato starch, cornstarch, amylopectin), sodium alginate; lubricant such as magnesium stearate, calcium stearate, polyethyleneglycol, wax, paraffin, talc; a binder such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, gelatine; surfactant such as fatty ester; plasticizer such as glycerin, etc.

In case of preparation of sugar coated tablets, it may be coated by concentrated carbohydrate solutions, optionally containing gum arabic, gelatine, talc, titanium dioxide, etc., on tablet cores prepared by using the above fillers. Alternatively, tablets may be film-coated by appropriate polymers dissolved in organic solvents which may be easily distilled away.

Soft gelatine capsules may be prepared by, for example, compounding the present compound with vegetable oil or polyethyleneglycol. Hard gelatine capsules may be prepared by using granules of the present compound which may be prepared by optionally compounding any one of the above carriers.

[0050]

Among the parenteral preparations, liquid preparations in the form of injections, drips, eye-drops, eardrops, etc. may be preferably prepared as sterilized isotonic liquid preparations. For example, the injections may be prepared by using aqueous media comprising saline solution, glucose solution, or a mixture of saline solution and glucose solution. The preparations for intrarectal administration may be prepared by using carriers such as cacao butter, and usually prepared in the form of suppositories.

The ointments, creams and gels usually contain 0.01 to 10% by weight of the present compound, and to aqueous or oily base may be optionally added preferable thickener and/or gelatinizing agent and/or solvent. For example, the base includes water and/or oil such as liquid paraffin, vegetable oil such as peanut oil or castor oil, or solvent such as polyethyleneglycol. The thickener and gelatinizing agent include soft paraffin, aluminum stearate, cetostearyl alcohol, polyethyleneglycol, lanolin, bee wax, carboxypolymethylene and cellulose derivative and/or

glyceryl monostearate and/or nonionic emulsifier.

The lotions usually contain 0.01 to 10% by weight of the present compound, and may be formulated by aqueous or oily base and may typically comprise emulsifier, stabilizer, dispersing agent, precipitation inhibitor or thickener.

[0051]

The external powders usually contain 0.01 to 10% by weight of the present compound, and may be formed by preferable powder base such as talc, lactose or starch.

The drips may be formulated by aqueous or nonaqueous base and may contain dispersing agent, solubilizer, precipitation inhibitor or preservative.

The spray (e.g., spray, aerosol, dry powder preparation, etc.) may be optionally formulated as aqueous solution or suspension, or aerosol delivered from pressurized pack such as quantitative dose inhaler by using, for example, a preferable liquefied propellant. Dry powder preparation may be also used.

The aerosol appropriate for inhalation may be either suspension or solution, and typically contains the present compound and any appropriate propellants such as fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or a mixture thereof. Specifically, it contains hydrofluoroalkane, particularly 1,1,1,2-tetrafluoroethane, heptafluoroalkane (HFA) such as 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane, or a mixture thereof. The aerosol may optionally contain additional preparation excipient well-known to those skilled in the art such as surfactant (e.g., oleic acid or lecithin) and cosolvent (e.g., ethanol), etc.

Specifically, it may include inhaler known as "Turbuhaler™ ".

[0052]

For example, capsule or cartridge of gelatine used in inhaler or ventilator may be formulated containing a powder mixture and preferable powder base such as lactose or starch for inhalation of the compound used in the present invention. Each capsule or cartridge usually contains 20 μg to 10 mg of the present compound. Alternatively, the compound used in the present invention may be provided without an excipient such as lactose.

In case of oral or nasal inhalation as pressurized HFA aerosol and dry powder preparation, etc., the adenine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention may be finely ground into 10 μm or less to suspend in fatty acid with 8 to 20 carbon atoms or a salt thereof (e.g., oleic acid), bile acid salt, phospholipid, alkyl saccharide, fully-fluorinated or polyethoxylated surfactant, or other pharmaceutically acceptable dispersing agent.

[0053]

The adenine compound of the invention can be administered as a preparation for local administration. Specifically, the preferable preparation includes ointment, lotion (solution or suspension), cream, gel, tape, transdermal patch, poultice, spray, aerosol, dry powder preparation, water/suspensions for cartridge sprays for inhaler or ventilator, eye-drops, eardrops, nose drops, transdermal patches, lung absorbents, airway absorbents or external powders, etc.

In the preparation for local administration in the present invention, the ratio of the active compound used in the present invention is generally 0.001 to 10% by weight, preferably 0.005 to 1% by weight depending on the forms of preparations. The ratio used in

powders for inhalation or ventilation is in the range of 0.1 to 5% by weight.

Each quantitative dose or "whiff amount" in the aerosol preferably contains 20 μg to 2000 μg, preferably about 20 μg to 500 μg of the compound used in the present invention. The administration may be once or several times a day, for example 2, 3, 4 or 8 times a day, for example 1, 2 or 3 doses each.

The pharmacological activity may be measured in any assessments well-known to those skilled in the art, preferably in vitro assessments. Specific measuring method includes the one discribed in Examples in the present specification.

[0054]

The present invention also encompasses a combination therapy for treating diseases described in the present specification wherein the compound of the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition comprising the compound of the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is sequentially or simultaneously administered in combination with one or more of other following medicaments.

Particularly, the medicaments for treating inflammatory disease, COPD, asthma and allergic rhinitis include TNF-α inhibitor such as anti TNF monoclonal antibody (e.g., Remicade, CDP-870 and adalimumab) or TNF receptor immunoglobulin molecule (e.g., enbrel); locally- or systemically-administered nonselective cyclooxygenase: COX-1/COX-2 inhibitor (e.g., piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamate such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, azapropazone, pyrazolones

such as phenylbutazone, salicylate salt such as aspirin), COX-2 inhibitor (e.g., meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib and etoricoxib); glucocorticoid which is administered locally, orally, intramuscularly, intravenously or intraarticularly; methotrexate, leflunomide; hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin, or other parenteral or oral gold preparation, etc.

[0055]

The present invention also encompasses a combination of the present compounds with leukotriene biosynthetic inhibitor, 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor or 5-lipoxygenase activated protein (FLAP) antagonist, for example zileutone; ABT-761; fenleutone; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituted)-thiophen-2-alkylsulfonamide; 2,6-di-tert-butylphenolhydrazone; methoxytetrahydropyrane such as Zeneca ZD-2138; SB-210661; pyridinyl-substituted-2-cyanonaphthalene compound such as L-739010; 2-cyanoquinoline compound such as L-746530; MK-591, MK-886 and BAY-X-1005, etc.

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with leukotriene (LT) B4, LTC4, LTD4, LTE4 receptor antagonist selected from the following group: phenothiazine compound such as L-651392; amidino compound such as CGS-25019c; benzoxalamine such as ontazolast; benzenecarboximidamide such as BIIL284/260; and compounds such as zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP45715A) and BAY-X-7195, etc.

[0056]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with phosphodiesterase (PDE) inhibitor such as methyl xanthanin including theophylline and aminophylline; selective

PDE isoenzyme including PDE4 inhibitor, isoform PDE4D inhibitor or PDE5 inhibitor.

[0057]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound which is orally or parenterally administered with, for example, histamine H1 receptor antagonist such as cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastin, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine and mizolastine, etc.

[0058]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with histamine type 4 receptor antagonists.

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with α1/α2 adrenaline receptor agonist and vasoconstrictive sympathetic stimulant such as propylhexedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, naphazoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, xylometazoline hydrochloride, tramazoline hydrochloride, and ethyl norepinephrine hydrochloride.

[0059]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with anticholinergic agent including muscarinic receptor (M1, M2 and M3) antagonist such as atropine, biotin, glycopyrrolate, ipratropium bromide; tiotropium bromide; oxytropium bromide; pirenzepine; and telenzepine.

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with β-adrenaline receptor agonist including β

receptor subtypes 1 to 4 such as isoprenaline, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate and pirbuterol.

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with chromone such as sodium cromoglycate and nedocromil sodium.

[0060]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) mimic.

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with inhaled glucocorticoid such as flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide and mometasone furoate.

[0061]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with matrix metalloprotease inhibitor, specifically stromelysin, collagenase, gelatinase, aggrecanase, particularly collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), stromelysin-1 (MMP-3), stromelysin-2 (MMP-10) and stromelysin-3 (MMP-11), MMP-9 and MMP-12 inhibitor.

[0062]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with chemokine receptor regulators of antagonists of CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 and CCR11 (CC family); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 and CXCR5 (C-X-C family); C-X3-C family such as CX3CR1.

[0063]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with cytokine function regulator including cytokine or medicaments acting on cytokine signaling pathway, for example α-, β- and γ-interferon, interleukin (IL) including IL1 to 15, and interleukin antagonist or inhibitor.

[0064]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with antibodies and antagonists regulating Ig functions such as immunoglobulin (Ig), immunoglobulin preparations, anti IgE antibody (omalizumab).

[0065]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with systemically- or locally-administered anti-inflammatory drugs such as thalidomide and derivatives thereof, retinoid, dithranol and calcipotriol.

[0066]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with antibacterial agents such as penicillin derivative, tetracycline, macrolide, β-lactam, fluoroquinolone, metronidazole and inhaled aminoglycoside; and antiviral agents including acyclovir, famciclovir, balacyclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadine, rimantadine, ribavirin; zanamivir, oseltamivir; enzyme inhibitor such as indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir; nucleoside reverse transcriptase inhibitor such as didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine; nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor such as nevirapine and efavirenz.

[0067]

The present invention also encompasses a combination therapy of the present compound with medicaments known as therapeutic agents for cancer. Preferable agents include the following (i) to (ix).

(i) Antiproliferative agents/antitumor agents and a combination thereof used as a therapeutic agent for tumors, for example alkylating agents (e.g., cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulfan, and nitrosourea); antimetabolite (e.g., fluoropyrimidine such as 5-fluorouracil and tegafur, antifolate such as raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine and paclitaxel); antineoplastic antibiotics (e.g., anthracycline such as adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, and mithramycin); antimitotic agents (e.g., vincaalkaloid such as vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine, taxoid such as taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (e.g., epipodophyllotoxine such as etoposide, teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin).

[0068]

(ii) Cytostatic agents including antiestrogens (e.g., tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxifene, etc.), estrogen receptor down regulators (e.g., fulvestrant), antiandrogenic agents (e.g., bicalutamide, flutamide, nilutamide, and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (e.g., goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogen (e.g., megestrol acetate), aromatase inhibitors (e.g., anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and 5α-reductase inhibitors (e.g., finasteride).

(iii) Inhibiting agents of invation of cancer cells (e.g., c-Src kinase family inhibitors such as 4-(6-chloro-2, 3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methyl piperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxy quinazoline (AZD0530; WO01/94341) and N-(2- chloro - 6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidine-4-ylamino}thiazol-5-carboxamido (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), metalloprotease inhibitors and inhibitors of urokinase

plasminogen activating receptor functions such as marimastat, or heparanase antibody).

(iv) Growth factor function inhibitors, such as growth factor antibody and growth factor receptor antibody (e.g., anti-erbB2 antibody trastuzumab (Herceptin™) and anti-erbB1 antibody cetuximab [Erbitux, C225], and growth factor antibody and growth factor receptor antibody as described in Sternet et. al., Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 54, 11-29); tyrosine kinase inhibitors such as epidermal growth factor inhibitors (e.g., EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline-4-amine (Gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6, 7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamide-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazoline-4-amine (CI1033)); erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib, hepatocellular growth factor family inhibitors, platelet-derived growth factor family inhibitors such as imatinib, inhibitors for serine/threonine kinase activity (for example, Ras/Raf signaling inhibitors such as farnesyltransferase inhibitors, e.g., sorafenib (BAY4 3- 9006)), MEK and/or AKT kinase signaling inhibitors, c-kit inhibitors, abl kinase inhibitors, IGF(insulin-like growth factor)receptor kinase inhibitors; and aurora kinase inhibitors (e. g., AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 and AX39459) and CDK2 and/or CDK4 inhibitors cyclin dependent kinase inhibitors,

[0069]

(v) Antiangiogenic agents, for example inhibiting agents of activity of vascular endothelial cell growth factor (e.g., anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™), and VEGF receptor kinase inhibitors such as 4-(4-bromo-2-fluoroanilino-6-methoxy-7-(1-

methylpiperidine-4-ylmethoxy)quinazoline (ZD6474; Example 2 of WO01/32651), 4-(4-fluoro-2-methylindole-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 of WO00/47212), vatalanib (PTK787; WO98/35985) and SU11248 (sunitinib; WO01/60814), compounds disclosed in international publications: WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 and WO98/13354); and compounds acting in other mechanisms (e.g., linomid, integrin αvβ3 function inhibitors or angiostatin).

(vi) Vascular damaging agents such as combretastatin A4 and compounds disclosed in international publications: WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213.

(vii) Antisense therapeutics, for example antisense, anti-ras antisense to the above targets such as ISIS2503.

(viii) Gene therapy, for example abnormal gene exchanging approach such as abnormal p53 and abnormal BRCA1 or BRCA2, GDEPT (Gene-directed enzyme pro-drug therapy) approach using cytosine deaminase, thymidine kinase or bacterial nitroreductase enzyme, approach enhancing patients' tolerance for chemical therapy or radiation therapy such as multidrug resistance gene therapy.

(ix) Immunotherapy approach, for example approach for enhancing immunity to cancer cells of patients by exposuring cytokine such as interleukin 2, interleukin 4 or Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) ex-vivo or in-vivo, T cell anergy reducing approach, approach transplanting immune cells such as cytokine exposuring dendritic cells, approach using cytokine exposuring tumor

cell line, and approach using anti-idiotypic antibody, etc.

[Example]

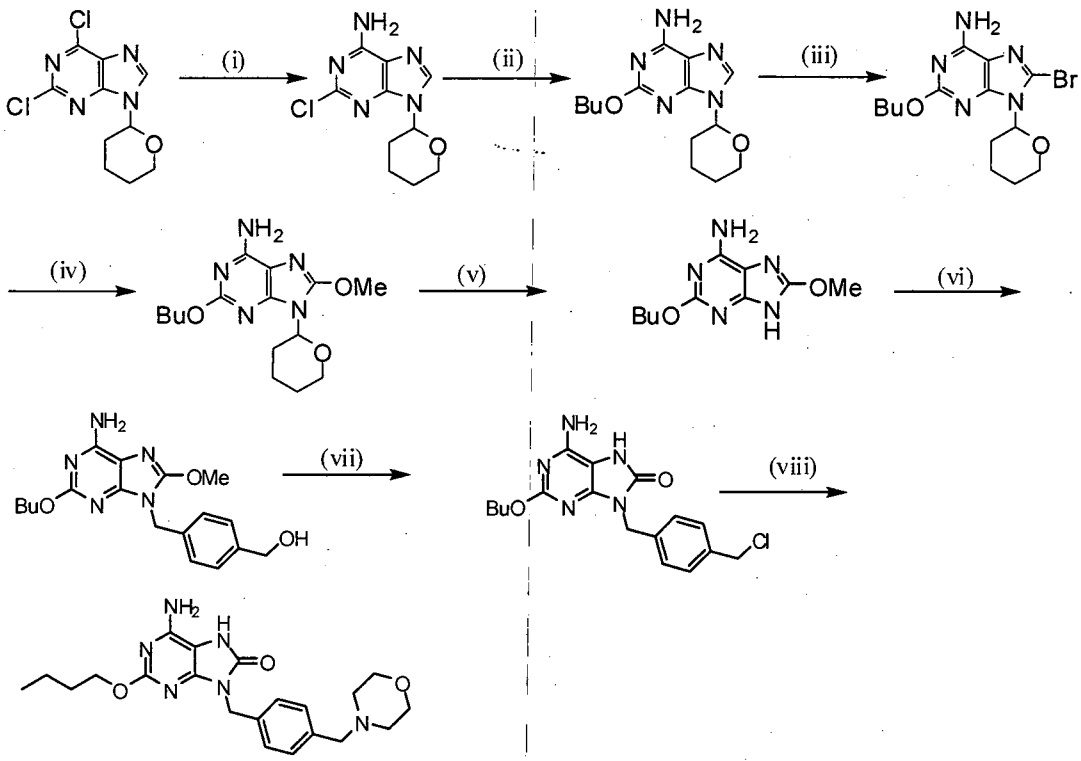
[0070]

The present invention will be illustrated in more detail by the following Examples, but the present invention should not be construed to be limited thereto.

Example 1: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0071]

[Chemical formula 11]



Step (i): 2-Chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Step (ii): 2-Butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine

The compound obtained in Step (i) (40 g) was dissolved in a 19 % solution of sodium butoxide in butanol, and the mixture was 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 mixture of hexane and diethyl ether for crystallization, and the obtained crystals were collected by filtration to give the title compound. Yield: 19g, 64 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Step (iii): 8-Bromo-2-butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine

The compound obtained in Step (ii) (30 g) was dissolved in dichloromethane (200 ml), and thereto was added N-bromosuccinimide (27 g) in portions under stirring at room temperature, and then, the mixture was stirred at room temperature overnight. To the mixture was added a 20 % aqueous sodium thiosulfate, and the separated aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and a saturated saline solution, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and saturated saline solution, and dried. The obtained solution was filtered through silica gel, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of hexane and diethyl ether for crystallization, and the obtained crystals were collected by filtration to give the crystals (26 g). The filtrate was concentrated, and the residue was purified by column chromatography (ethyl acetate: hexane) to give

the crystals (2.5g). These crystals were combined to give the title compound as yellow solid. Yield: 28.5 g, 75 %, mp 148-150°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Step (iv): 2-Butoxy-8-methoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine

Under nitrogen atmosphere, methanol (400 ml) was added sodium (3.7 g). To the obtained solution was added the compound obtained in Step (iii) (28.5 g), and the mixture was heated at 65°C for 9 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and thereto was added water (500 ml). The separated aqueous layer was extracted with ethyl acetate, washed with a saturated saline solution, and concentrated. The residue was crystallized from diethyl ether to give the title compound. Yield: 14.2 g, 98 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Step (v): 2-Butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine trifluoroacetic acid salt

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

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

Step (vi): [4-(6-Amino-2-Butoxy-8-methoxypurin-9-ylmethyl)phenyl]-methanol

To a solution of 2-butoxy-8-methoxyadenine trifluoroacetic acid salt (10 g, 42.1 mmol) in DMF (90 ml) were added potassium carbonate

(17.5 g, 126.4 mmol), (4-hydroxymethyl)benzyl chloride (7.3 g, 46.4 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The carbonate in the reaction system was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with 5 % methanol in chloroform (800 ml). The organic layer was washed successively with water and a saturated saline solution, and dried over sodium sulfate. To the residue were added chloroform (125 ml), methanol (25 ml) and diethyl ether (125 ml), and the insoluble solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and diethyl ether (150 ml) was added to the residue. The precipitated white solid was collected by filtration and dried to give the sub-title compound as white solid (7.2 g, 20.1 mmol). Yield: 71 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (2H, brs), 5.15 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.01 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 1.68-1.59 (2H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (vii): 6-Amino-9-(4-chloromethylbenzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one hydrochloride

To the compound obtained in Step (vi) (7.1 g, 19.6 mmol) was added dichloromethane (140 ml), and to the resulting suspension was added thionyl chloride (4.3 ml), and the mixture was stirred at 5° for 2 hours. To the mixture was added toluene (30 ml), and the solvent was evaporated. Toluene (100 ml) was added to the residue, and the solvent was evaporated, and dried under reduced pressure to give the sub-title compound as pale yellow solid (7.2 g, 19.6 mmol). Yield: 99 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.68-1.59 (2H, m), 1.43-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (viii):

The compound obtained in Step (vii) (180 mg, 0.5 mmol), morpholine (0.3 mL) and diisopropylethylamine (1 mL) were added to DMF (5 mL), and the mixture was stirred at 80°C for 2 hours, and the solvent was evaporated. Water was added to the residue, and the precipitated solid was collected by filtration, purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH=30/1) to give the title compound (163 mg, 79 %).

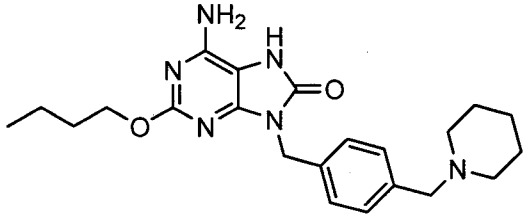
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.2 Hz), 3.40 (2H, s), 2.31 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz).

In a similar manner to Example 1, the compounds of the following Examples 2 to 34 were obtained.

Example 2: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (139 mg, 82 %)

[0072]

[Chemical formula 12]

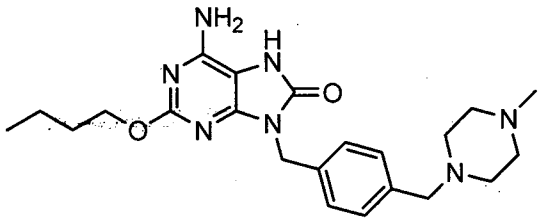


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36 (2H, s), 2.27 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.35-1.49 (8H, m), 0.91 (3H, t, J = 6.4 Hz).

Example 3: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (145 mg, 69 %)

[0073]

[Chemical formula 13]

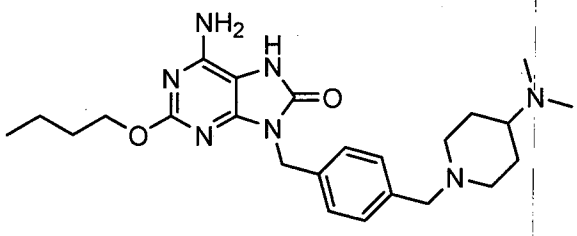


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.23 (4H, s), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38 (2H, s), 2.30 (8H, m), 2.12 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 4: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(4-dimethylaminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (167 mg, 74 %)

[0074]

[Chemical formula 14]

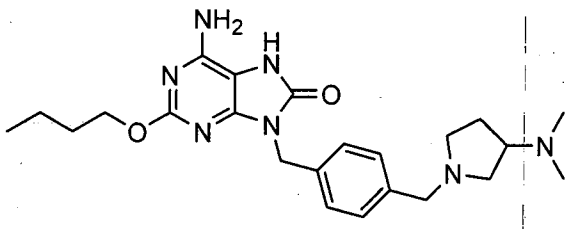


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.75 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.12 (6H, s), 1.92 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 1.30-1.40 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 5: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl-methyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (115 mg, 63 %)

[0075]

[Chemical formula 15]



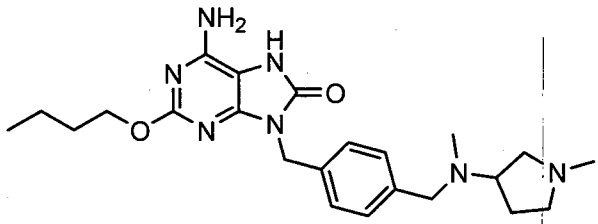
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.49 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.39 (2H, d, J = 13.2 Hz), 2.62 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.05 (6H, s), 1.80

(1H, m), 1.62 (3H, m), 1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 6: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-{[methyl-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (22 mg, 12 %)

[0076]

[Chemical formula 16]

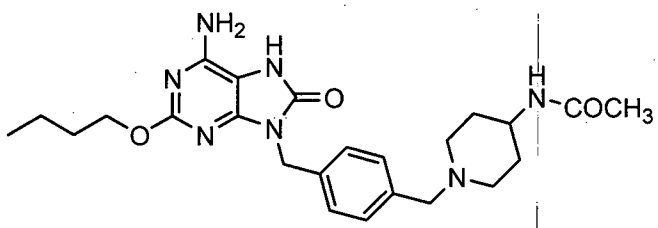


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.91 (1H, brs), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.41 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.33 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.05 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.36-2.44 (3H, m), 2.20 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.86 (1H, m), 1.60-1.64 (3H, m), 1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 7: N-{1-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide (191 mg, 82 %)

[0077]

[Chemical formula 17]

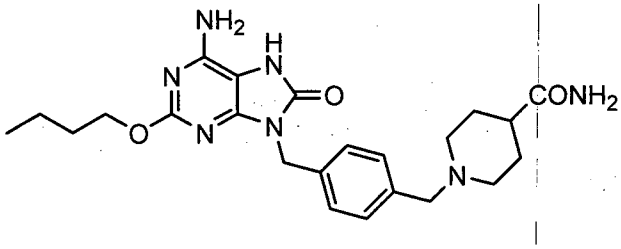


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.47 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.70 (2H, m), 1.94 (2H, t, J = 10.8 Hz), 1.77 (3H, s), 1.60-1.67 (4H, m), 1.31-1.40 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 8: 1-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-yl-methyl)benzyl]piperidine-4-carboxylic acid amide (135 mg, 60 %)

[0078]

[Chemical formula 18]

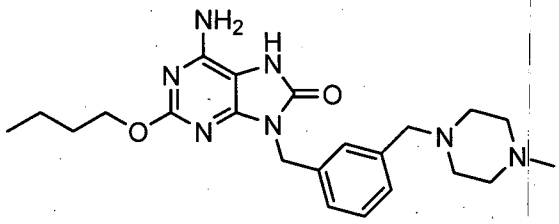


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.70 (1H, s), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.38 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.05 (1H, m), 1.85 (1H, q, J = 9.6 Hz), 1.40-1.64 (6H, m), 1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 9: 6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (171 mg)

[0079]

[Chemical formula 19]

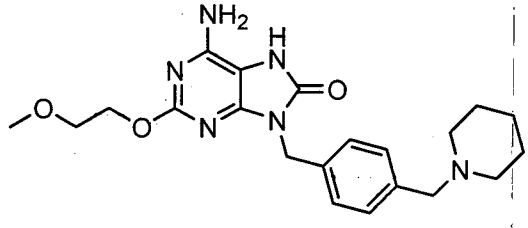


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.45 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.40 (2H, s), 2.29 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 10: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-piperidin-1-ylmethyl-benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (210 mg, 88 %)

[0080]

[Chemical formula 20]

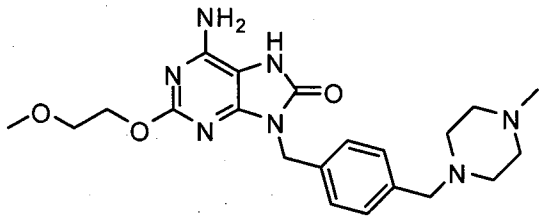


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.35 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.26 (4H, m), 1.46 (4H, m), 1.36 (2H, m).

Example 11: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (170 mg, 68 %)

[0081]

[Chemical formula 21]

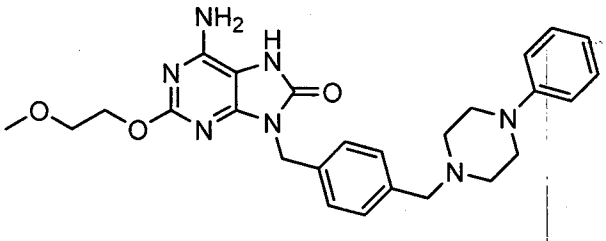


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.29 (8H, m), 2.12 (3H, s).

Example 12: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (86 mg, 45 %)

[0082]

[Chemical formula 22]

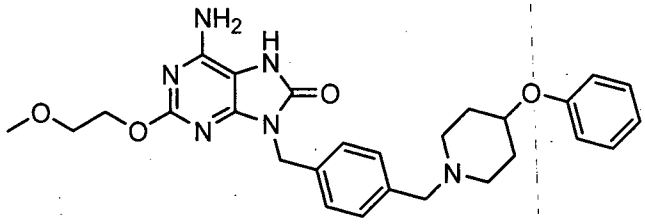


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.28 (4H, m), 7.19 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.49 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.59 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.47 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.47 (4H, m).

Example 13: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (170 mg, 45 %)

[0083]

[Chemical formula 23]

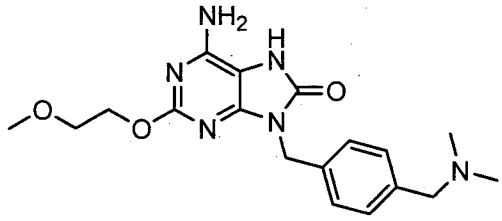


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.27 (6H, m), 6.91 (3H, m), 6.48 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.36 (1H, m), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 1.90 (2H, m), 1.60 (2H, m).

Example 14: 6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (130 mg, 63 %)

[0084]

[Chemical formula 24]

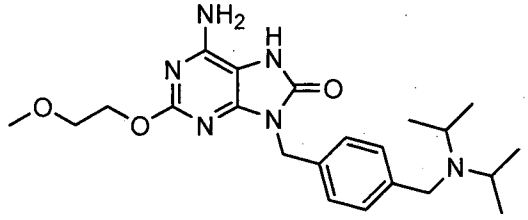


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.29 (8H, m), 2.11 (6H, s).

Example 15: 6-Amino-9-{4-[(diisopropylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (51 mg, 29 %)

[0085]

[Chemical formula 25]

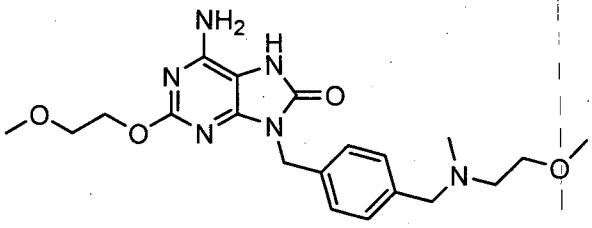


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.47 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.56 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.93 (2H, sept, J = 6.8 Hz), 0.97 (6H, s), 0.95 (6H, s).

Example 16: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (62 mg, 25 %)

[0086]

[Chemical formula 26]

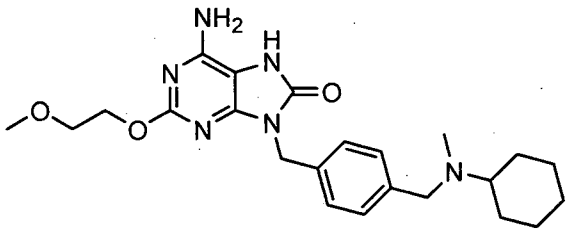


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.42 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.10 (3H, s).

Example 17: 6-Amino-9-{4-[(cyclohexylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (164 mg, 75 %)

[0087]

[Chemical formula 27]

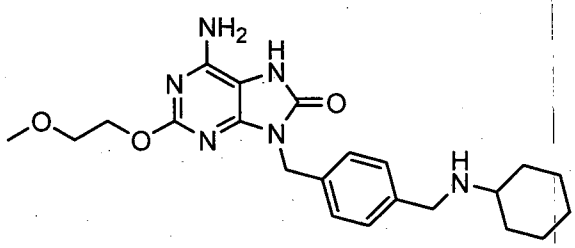


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.36 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.75 (4H, m), 1.56 (1H, m), 1.05-1.25 (5H, m).

Example 18: 6-Amino-9-(4-cyclohexylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (41 mg, 19 %)

[0088]

[Chemical formula 28]

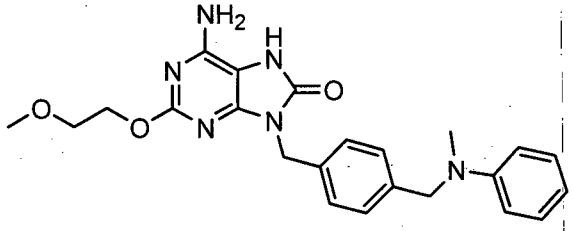


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 7.26 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.67 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.27 (3H, s), 2.32 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.00-1.18 (5H, m).

Example 19: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-{4-[(methylphenylamino)-methyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one (185 mg, 100 %)

[0089]

[Chemical formula 29]

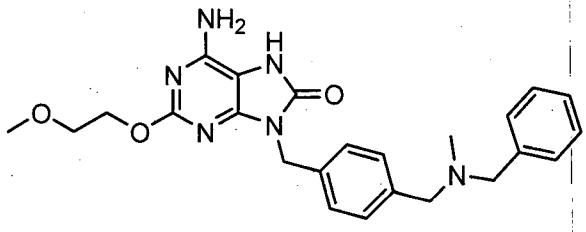


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, s), 7.29-7.33 (2H, m), 7.10-7.16 (4H, m), 6.68 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.59 (1H, 7.2 Hz), 6.47 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.25 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.27 (3H, s), 2.97 (3H, s).

Example 20: 6-Amino-9-{4-[(benzylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (210 mg, 85 %)

[0090]

[Chemical formula 30]



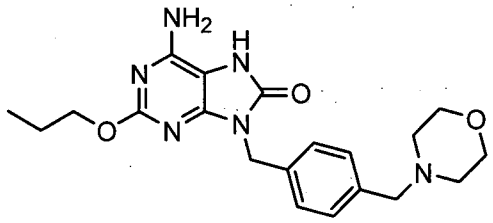
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.00 (1H, s), 7.23-7.34 (10H, m), 6.49 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.45 (2H,

s), 3.43 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.05 (3H, s).

Example 21: 6-Amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-propoxy-7,9-dihydropurin-8-one (85 mg, 33 %)

[0091]

[Chemical formula 31]

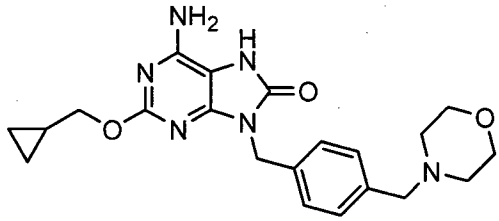


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.40 (3H, s), 2.31 (4H, m), 1.65 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 22: 6-Amino-2-cyclopropylmethoxy-9-(4-morpholin-4-yl-methylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one) (58 mg, 42 %)

[0092]

[Chemical formula 32]

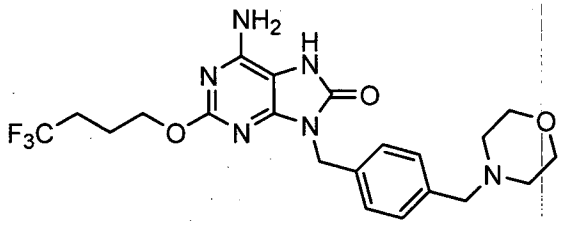


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.24 (4H, s), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.40 (3H, s), 2.30 (4H, m), 1.17 (1H, m), 0.49 (2H, m), 0.26 (2H, m).

Example 23: 6-Amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-(4, 4, 4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (215 mg, 96 %)

[0093]

[Chemical formula 33]

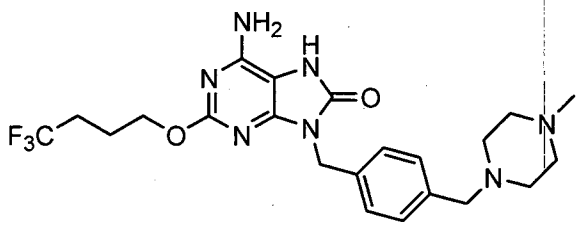


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.01 (1H, s), 7.25 (4H, s), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.40 (3H, s), 2.31-2.40 (6H, m), 1.86-1.92 (2H, m).

Example 24: 6-Amino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(4, 4, 4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (84 mg, 49 %)

[0094]

[Chemical formula 34]

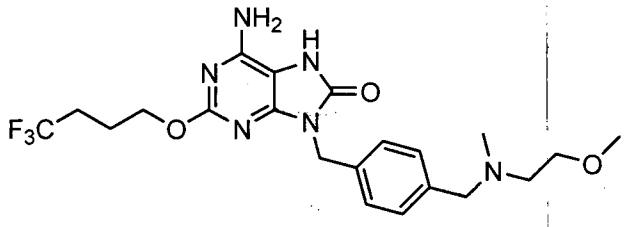


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39 (2H, s), 2.30-2.39 (10H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.90 (2H, m).

Example 25: 6-Amino-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}-benzyl)-2-(4, 4, 4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (64 mg, 57 %)

[0095]

[Chemical formula 35]



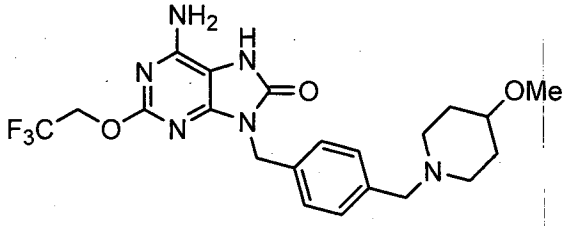
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.89 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.50 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (4H, m), 3.21 (3H, s), 2.49 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.89 (2H, m).

Example 26: 6-Amino-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-

(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (140 mg, 77 %)

[0096]

[Chemical formula 36]

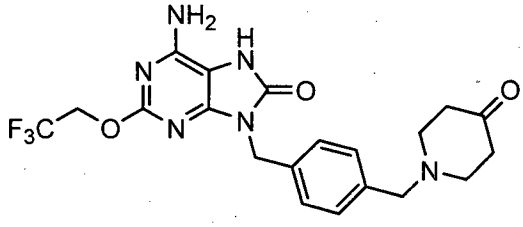


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.08 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.65 (2H, s), 4.86 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.15 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.03 (3H, t, J = 9.6 Hz), 1.41 (2H, m), 1.38 (2H, m).

Example 27: 6-Amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (45 mg, 35 %)

[0097]

[Chemical formula 37]

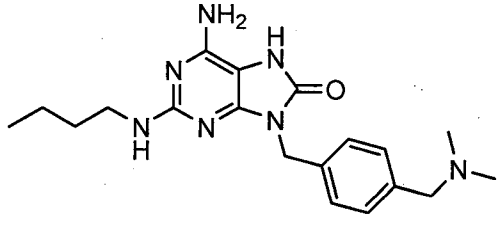


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.09 (1H, s), 7.30 (4H, m), 6.66 (2H, s), 4.85 (4H, m), 3.56 (2H, s), 2.66 (4H, t, J = 6.0 Hz), 2.32 (4H, t, J = 6.0 Hz).

Example 28: 6-Amino-2-butylamino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (45 mg)

[0098]

[Chemical formula 38]



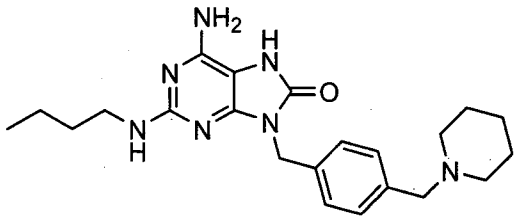
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.17 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.98 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.31 (2H,

s), 3.16 (2H, 2H, q, J = 6.8 Hz), 2.12 (6H, s), 1.45 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 29: 6-Amino-2-butylamino-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (48 mg)

[0099]

[Chemical formula 39]

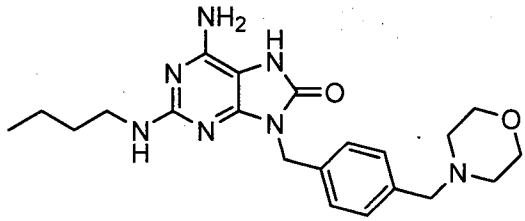


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.26 (4H, m), 1.24-1.37 (10H, m), 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 30: 6-Amino-2-butylamino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (185 mg)

[0100]

[Chemical formula 40]

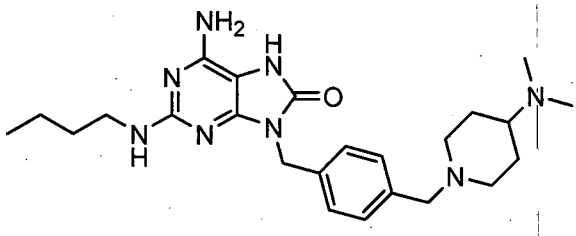


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.98 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.41 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.31 (4H, t, J = 4.0 Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 31: 6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-dimethylaminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (103 mg)

[0101]

[Chemical formula 41]

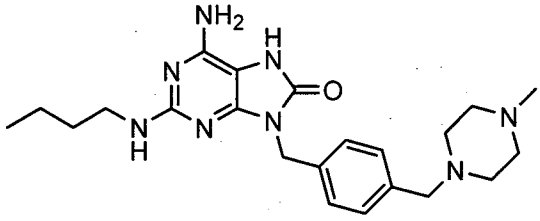


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.01 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.37 (2H, s), 3.15 (2H, m), 2.77 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.13 (6H, s), 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, q, J = 8.0 Hz), 1.65 (2H, q, J = 8.0 Hz), 1.44 (2H, m), 1.26-1.33 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 32: 6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (89 mg)

[0102]

[Chemical formula 42]

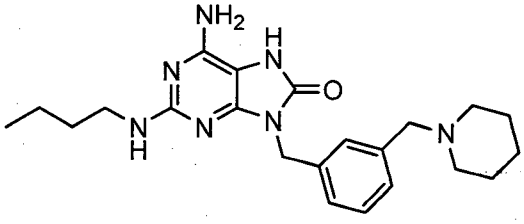


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.99 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.30 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.45 (2H, m), 1.28 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 33: 6-Amino-2-butylamino-9-(3-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (188 mg)

[0103]

[Chemical formula 43]



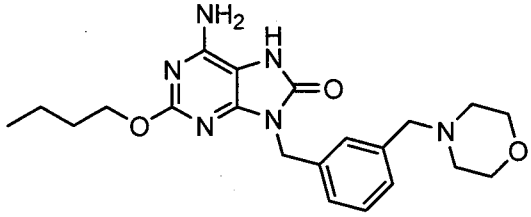
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (1H, s), 7.24 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.18 (1H,

t, J = 5.6 Hz), 5.99 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.37 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.34 (4H, m), 1.24-1.49 (10H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 34: 6-Amino-2-butoxy-9-(3-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (175 mg)

[0104]

[Chemical formula 44]



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.18 (2H, m), 6.45 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.42 (2H, s), 2.31 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz)

Example 35: 6-Amino-9-[4-(4-amino-piperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one

[0105]

[Chemical formula 45]



The compound obtained in Example 1, Step (vii) (150 mg, 0.42 mmol), 4-N-Boc-aminopiperidine (200 mg) and diisopropylethylamine (1 mL) were added to DMF (5 mL), and the mixture was heated at 80°C for 2 hours, and then, the solvent was evaporated. To the residue was added water, and the precipitated solid was collected by filtration, and purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH=50/1) to give a white solid. The obtained solid was added to 10 % HCl/MeOH, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was dissolved

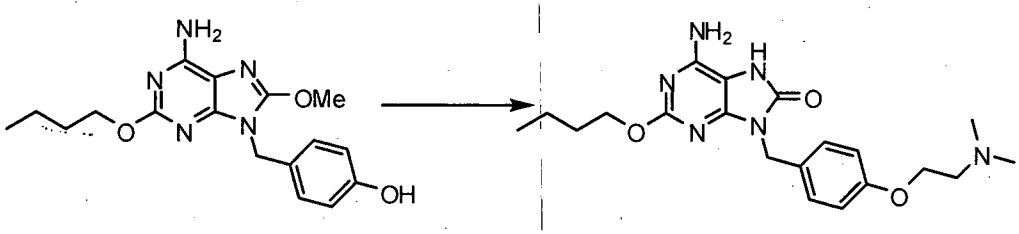
in MeOH (3 mL), and thereto was added a 28 % aqueous ammonia. The precipitated solid was collected by filtration, and washed with water to give the title compound (114 mg, 64 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.25 (4H, m), 6.73 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (2H, s), 2.91 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.08 (1H, s), 1.81-1.96 (4H, m), 1.64 (2H, m), 1.32-1.53 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 36: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0106]

[Chemical formula 46]



The compound obtained in Example 1, Step (vi) (100 mg, 0.3 mmol), N, N-dimethylaminoethylchloride hydrochloride (100 mg, 0.7 mmol) and potassium carbonate (140 mg, 1 mmol) were added to DMF (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. The solvent was evaporated under reduced pressure, and chloroform and water were added to the residue for separation. The organic phase was dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added 12N hydrochloric acid (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight, and then neutralized with a 28 % aqueous ammonia. The precipitated solid was collected by filtration, and washed with water to give the title compound (25 mg, 21 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.99 (2H,

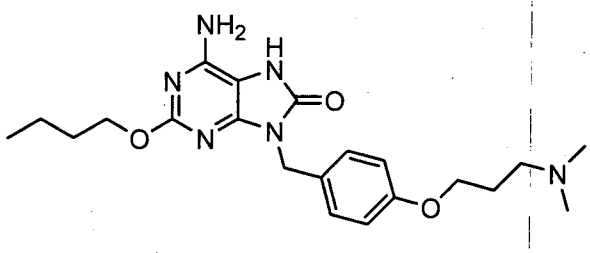
t, J = 6.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 6.0 Hz, 2.18 (6H, s), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

In a similar manner to Example 36, the compounds of the following Examples 37 to 39 were obtained.

Example 37: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylaminopropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (67 mg)

[0107]

[Chemical formula 47]

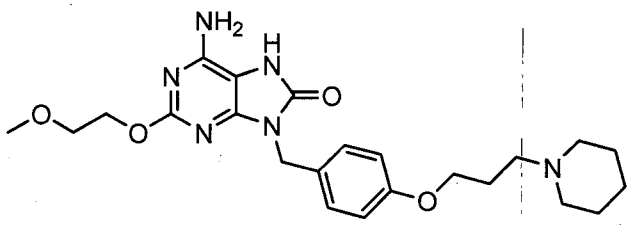


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.55 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.18 (2H, t, J = 8.0 Hz, 2.77 (6H, s), 2.02 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 38: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one) (114 mg)

[0108]

[Chemical formula 48]

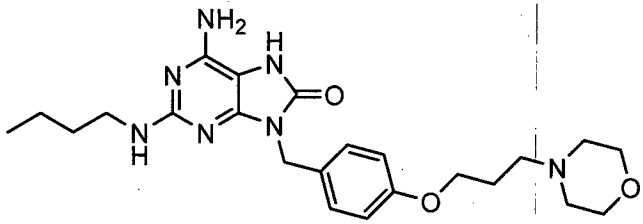


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.92 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.44 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.34 (6H, m), 1.82 (2H, m), 1.46 (4H, m), 1.37 (2H, m).

Example 39: 6-Amino-2-butylamino-9-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (9 mg)

[0109]

[Chemical formula 49]

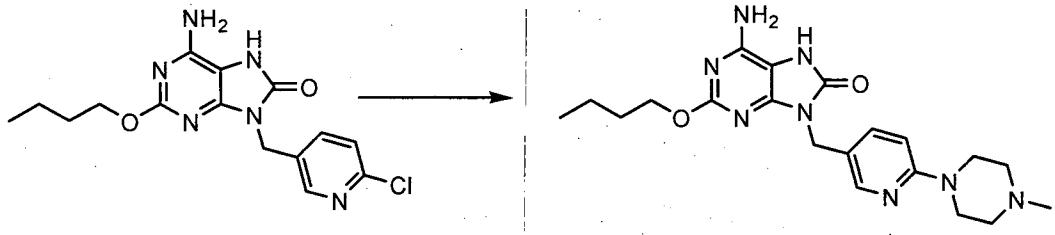


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.98 (2H, s), 4.69 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.18 (2H, m), 2.37 (6H, s), 1.84 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.29 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 40: 6-Amino-2-butoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0110]

[Chemical formula 50]



2-Butoxy-9-(6-chloropyridine-3-yl)methyl-8-oxoadenine (200 mg, 0.57 mmol), which was prepared in a similar manner to Example 1, and N-methylpiperazine (10 mL) were heated at 170°C for 10 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and water was added thereto. The obtained solid was collected by filtration, and purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH/28 % NH_3 = 100/3/1) to give the title compound (190 mg, 81 %).

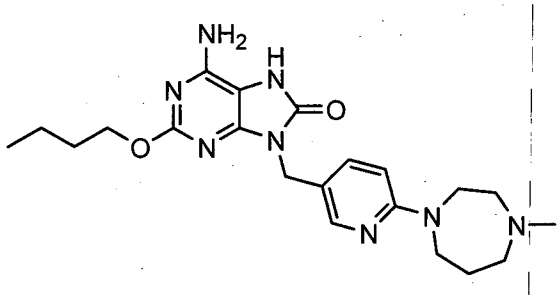
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.44 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.35 (4H, t, J =4.8 Hz), 2.19 (3H, s), 1.65 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J =7.2 Hz).

In a similar manner to Example 40, the compound of the following Examples 41 to 51 were obtained.

Example 41: 6-Amino-2-butoxy-9-[6-(4-methyl-[1, 4]diazepan-1-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (125 mg, 64 %)

[0111]

[Chemical formula 51]

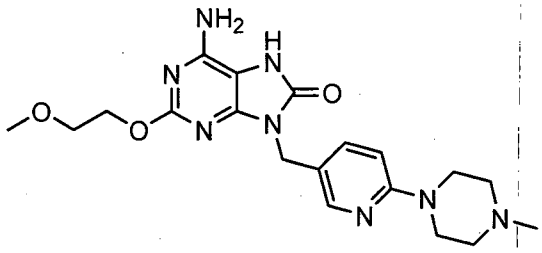


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.92 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.51 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.21 (3H, s), 1.83 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 42: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (115 mg, 46 %)

[0112]

[Chemical formula 52]



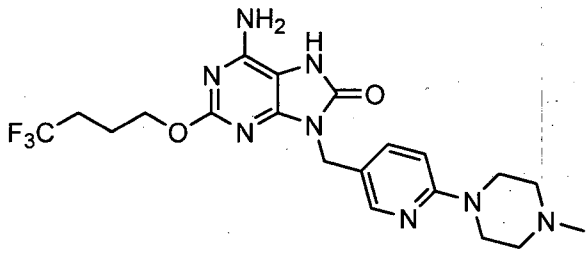
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.46 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.44 (4H, m), 3.29 (3H, s), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.18 (3H, s).

Example 43: 6-Amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-

2-(4, 4, 4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (99 mg, 43 %)

[0113]

[Chemical formula 53]

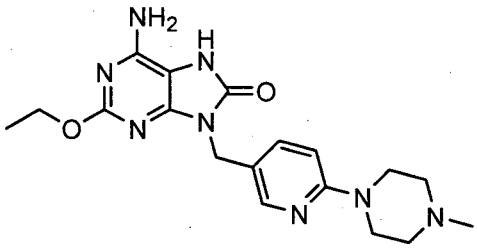


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.48 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.42 (4H, m), 2.37 (6H, m), 2.19 (3H, s), 1.90 (2H, m).

Example 44: 6-Amino-2-ethoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (19 mg, 13 %)

[0114]

[Chemical formula 54]

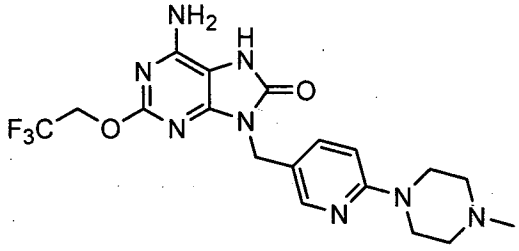


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.91 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.43 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.43 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 45: 6-Amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (104 mg, 39 %)

[0115]

[Chemical formula 55]

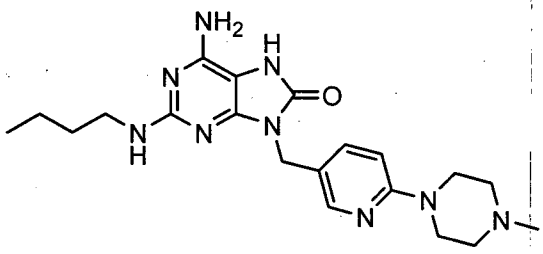


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.63 (2H, s), 4.89 (2H, q, J = 9.0 Hz), 4.74 (2H, s), 3.43 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.19 (3H, s).

Example 46: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (109 mg, 46 %)

[0116]

[Chemical formula 56]

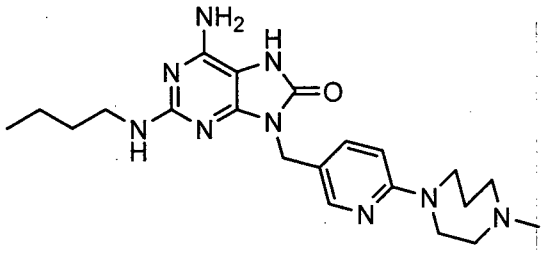


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.59 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.98 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.42 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.34 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.18 (3H, s), 1.46 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 47: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-methyl-[1, 4]diazepan-1-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (81 mg, 39 %)

[0117]

[Chemical formula 57]

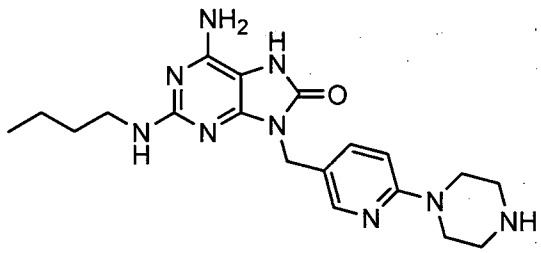


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.58 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.98 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.68 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.19 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.22 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 48: 6-Amino-2-butylamino-9-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one (79 mg, 35 %)

[0118]

[Chemical formula 58]

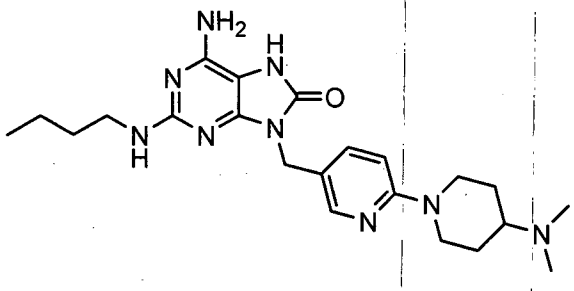


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.59 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.17 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2H, s), 4.66 (2H, s), 3.34 (2H, m), 3.19 (4H, m), 2.74 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.47 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 49: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (96 mg, 45 %)

[0119]

[Chemical formula 59]

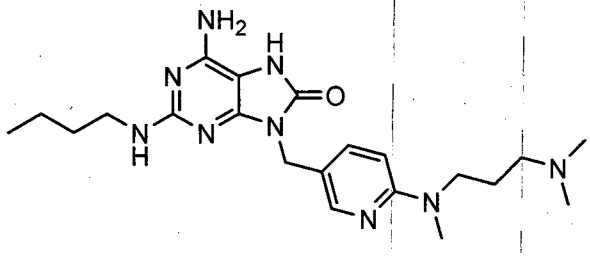


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.59 (1H, s), 8.101 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.98 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.20 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.75 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.15 (6H, s), 1.76 (2H, d, J = 11.0 Hz), 1.46 (2H, m), 1.26-1.34 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 50: 6-Amino-2-butylamino-9-{6-[(3-dimethylaminopropyl)-methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one (32 mg, 15 %)

[0120]

[Chemical formula 60]

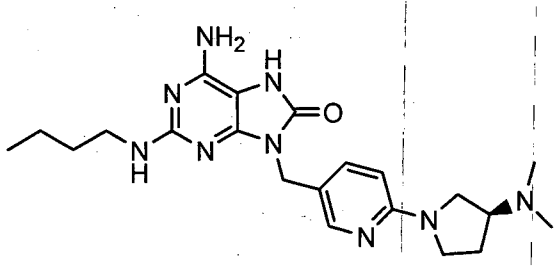


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.58 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.46 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.94 (3H, s), 2.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (6H, s), 1.60 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 51: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (135 mg, 69 %)

[0121]

[Chemical formula 61]

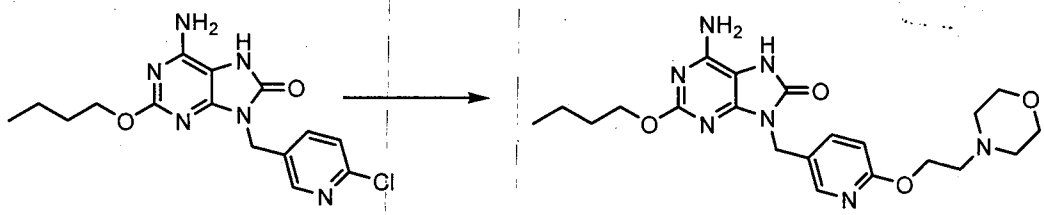


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.94 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.05 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.09 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 52: 6-Amino-2-butoxy-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0122]

[Chemical formula 62]



2-Butoxy-9-(6-chloropyridine-3-yl)methyl-8-oxoadenine (200 mg, 0.57 mmol) and sodium (100 mg) were added to morpholinoethanol (5 mL), and the mixture was heated at 140°C for 6 hours. The mixture was neutralized with 12N hydrochloric acid, and extracted with a mixture of $CHCl_3$/EtOH=3/1. The extract was dried by adding thereto magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by ($CHCl_3$/MeOH=100/3) to give the title compound (115 mg, 45 %).

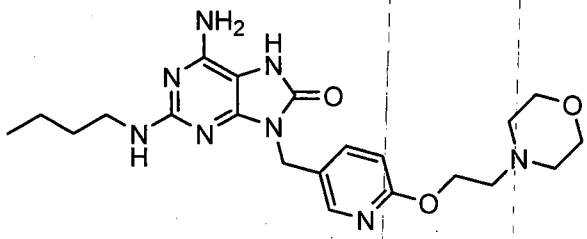
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.45 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.64 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.42 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz).

In a similar manner to Example 52, the compounds of Examples 53 to 55 were obtained.

Example 53: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (108 mg, 57 %)

[0123]

[Chemical formula 63]

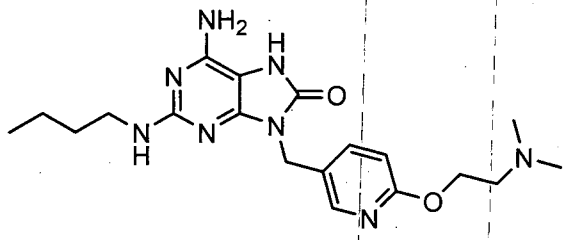


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.22 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.55 (4H, m), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.64 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.43 (4H, t, J = 4.4 Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 54: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (27 mg, 13 %)

[0124]

[Chemical formula 64]

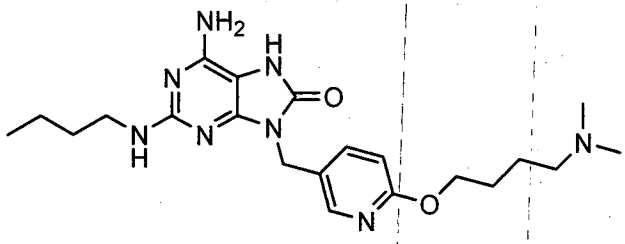


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.26 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.56 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.17 (6H, s), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 55: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylaminobutoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one (24 mg, 15 %)

[0125]

[Chemical formula 65]

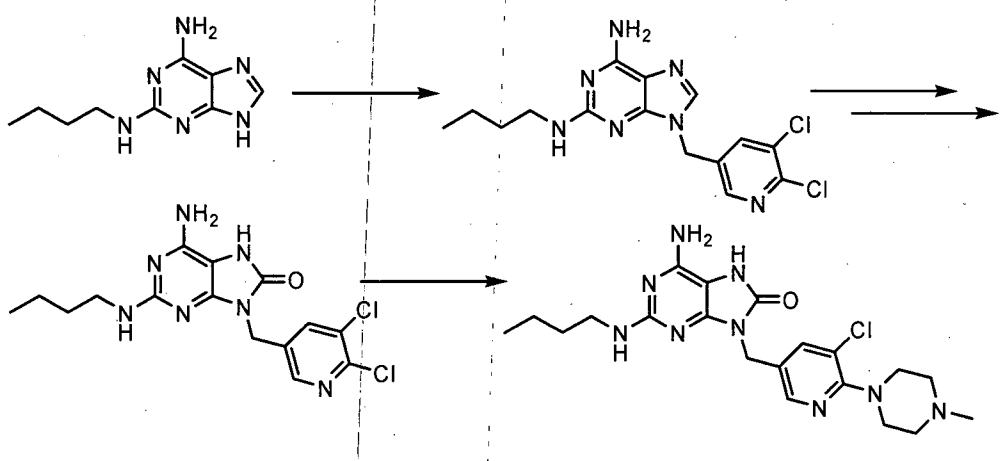


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.23 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.09 (6H, s), 1.67 (2H, m), 1.44-1.52 (4H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 56: 6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0126]

[Chemical formula 66]



2-Butylaminoadenine (300 mg, 1.5 mmol), 5-chloromethyl-2, 3-dimethylpyridine (400 mg, 2 mmol) and potassium carbonate (420 mg, 3 mmol) were added to DMF (5 mL), and the mixture was heated at 60°C for 4 hours, and the solvent was evaporated. To the residue were added water and chloroform, and the mixture was separated. The organic phase was dried over magnesium sulfate. The residue was purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH=50/1) to

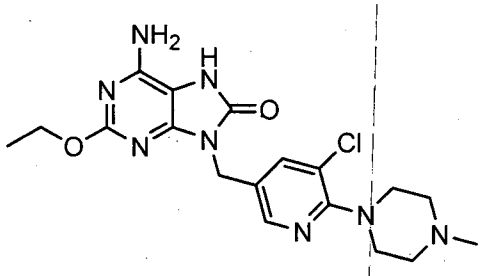
give a white solid (480 mg). The obtained solid and bromine (320 mg, 2 mmol) were added to chloroform (10 mL), and the mixture was stirred under ice-cooling for 2 hours. The precipitated yellow solid was collected by filtration, and thereto was added 12N hydrochloric acid, and the mixture was refluxed for 6 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and neutralized with a 28 % aqueous ammonia to give 2-butylamino-9-(5, 6-dichloropyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine as a white solid (350 mg). This solid (200 mg, 0.5 mmol) and N-methylpiperazine (5 mL) were heated at 130° for 3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and thereto was added water. The precipitated solid was collected by filtration, and purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH=100/3) to give the title compound (114 mg, 50 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.24 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.18 (4H, m), 2.44 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.21 (3H, s), 1.47 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 57: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one

[0127]

[Chemical formula 67]



The title compound was obtained in a similar manner to Example 56 (78 mg, 41 %).

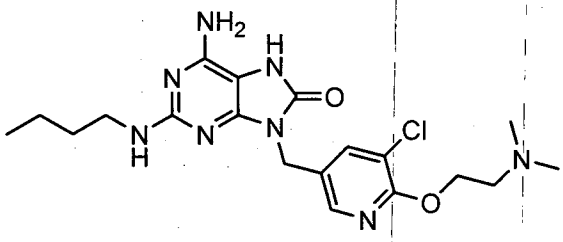
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.48 (2H, s), 4.81 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.17

(4H, m), 2.43 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.21 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 58: 6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylamino-ethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0128]

[Chemical formula 68]



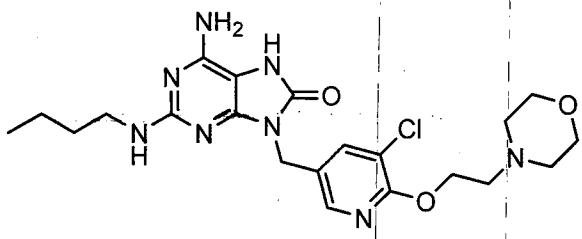
Using 2-butylamino-9-(5,6-dichloropyridin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine obtained in Example 56, the title compound was obtained in a similar manner to Example 52 (104 mg, 54 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.02 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.40 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.19 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.62 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.20 (6H, s), 1.46 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 59: 6-Amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0129]

[Chemical formula 69]



The title compound was obtained in a similar manner to Example 58 (78 mg, 31 %).

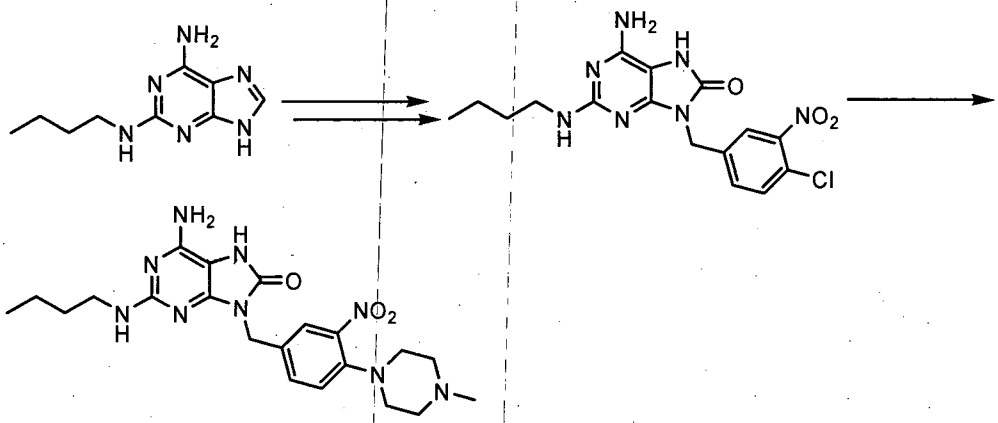
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.25 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.43 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.18 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.68 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.46 (4H, t, J = 4.4 Hz), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.88

(3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 60: 6-Amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-nitrobenzyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0130]

[Chemical formula 70]



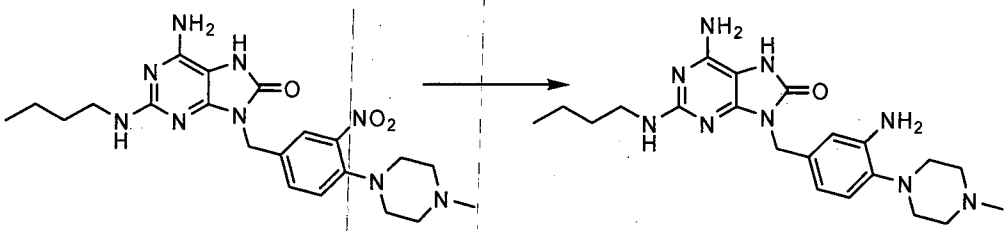
The title compound was obtained in a similar manner to Example 56 (390 mg, 100 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.02 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.95 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.20 (3H, s), 1.45 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 61: 6-Amino-9-[3-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl]-2-butylamino-7,9-dihydropurin-8-one

[0131]

[Chemical formula 71]



The compound of Example 60 (240 mg, 0.5 mmol) and 20 % $Pd(OH)_2/C$ (50 mg) were added to methanol (10 mL), and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 5 hours. The catalyst was

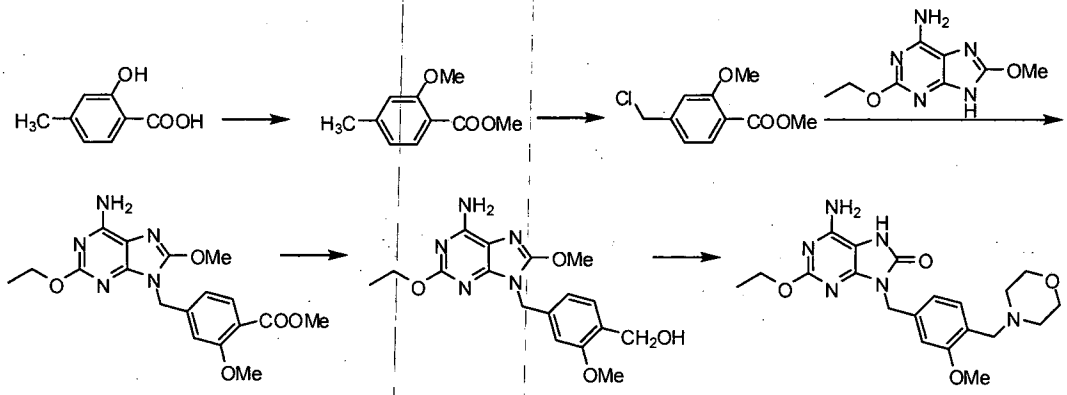
removed, and water was added thereto, and the precipitated solid was collected by filtration to give the title compound (170 mg, 76 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.59 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.15 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.97 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.16 (2H, q J = 6.8 Hz), 2.75 (4H, m), 2.49 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.45 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 62: 6-Amino-2-ethoxy-9-(3-methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0132]

[Chemical formula 72]



2-Hydroxy-4-methylbenzoic acid (600 mg, 4 mmol), methyl iodide (1.4 g, 10 mmol) and potassium carbonate (1.4 g, 10 mmol) were added to DMF (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and to the residue were added ethyl acetate and water. The mixture was separated, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and to the residue were added NBS (700 mg, 5 mmol), benzoyl peroxide (100 mg) and carbon tetrachloride (6 mL), and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The insoluble materials were separated by filtration, and the filtrate was washed with sodium thiosulfate and water, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was added to 2-ethoxy-8-methoxyadenine TFA salt (250 mg, 0.8 mmol),

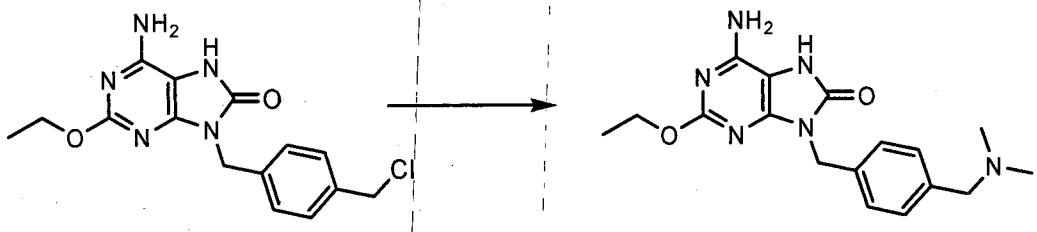
potassium carbonate (420 mg, 3 mmol) and DMF (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed by evaporation, and water and chloroform were added to the residue, and the mixture was separated. The organic phase was dried over magnesium sulfate, and purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH=50/1) to give a white solid (310 mg). This solid and lithium aluminum hydride (74 mg, 2 mmol) were added to THF (10 mL), and the mixture was stirred under ice-cooling for 2 hours. The insoluble materials were removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue were added thionyl chloride (0.3 mL) and dichloromethane (5 mL), and the mixture was stirred at 40°C for 2 hours. The solvent was removed by evaporation, and to the residue were added morpholine (0.2 mL), diisorpopylethylamine (0.5 mL) and DMF (5mL), and the mixture was heated at 80°C with stirring for 2 hours. The solvent was removed by evaporation, and the residue was purified by silica gel column chromatography ($CHCl_3$/MeOH/28 % NH_3=100/3/2) to give the title compound (46 mg).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.4, 8.0 Hz), 6.46 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.40 (3H, s), 2.34 (4H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 63: 6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one

[0133]

[Chemical formula 73]



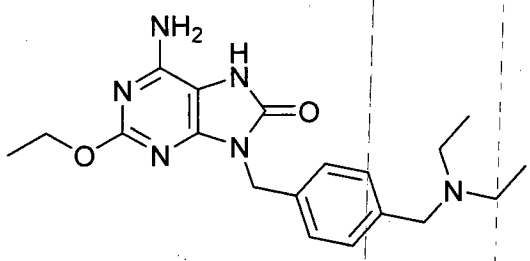
6-Amino-9-(4-chloromethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one hydrochloride (0.15 g, 0.41 mmol), which was obtained in a similar manner to Example 1, was dissolved in DMF (10 ml), and thereto was added a 40 % aqueous dimethylamine solution (2 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was concentrated by an evaporator, and thereto was added a 1 % aqueous ammonia (5 ml). The precipitated solid was collected by filtration, dried, and recrystallized from methanol/acetonitrile = 1/1 to give the title compound (0.080 g) as a white solid. Yield: 57 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, s), 2.10 (s, 6H), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 64: 6-Amino-9-(4-diethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one

[0134]

[Chemical formula 74]



The starting compound of Example 63 (0.15 g, 0.41 mmol) was dissolved in DMF (10 ml), and thereto was added diethylamine (0.22 ml, 2.1 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The mixture was evaporated by an evaporator, and thereto was added

1 % aqueous ammonia (10 ml). The precipitated solid was collected by filtration, dried, and recrystallized from methanol/acetonitrile = 1/1 to give the title compound (0.12 g) as a white solid. Yield: 81 %.

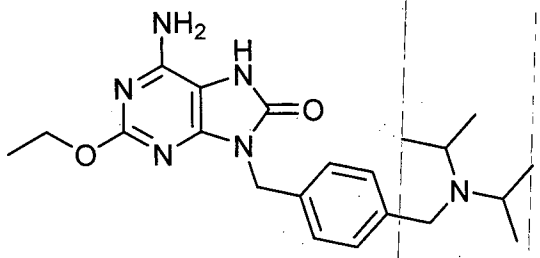
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 2.40 (4H, q, J = 7.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.94 (6H, t, J = 7.1 Hz).

In a similar manner to Example 64, the compounds of the following Examples 65 to 70 were obtained.

Example 65: 6-Amino-9-(4-diisopropylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one, white solid (Yield: 0.098 g, Yield: 61 %)

[0135]

[Chemical formula 75]

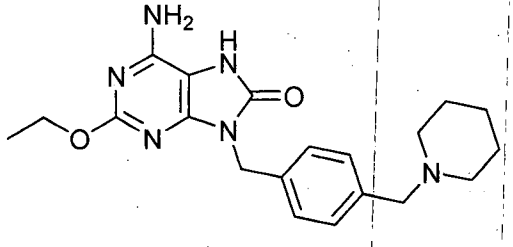


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.43 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55 (2H, s), 2.92 (2H, sep, J = 6.6 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.95 (12H, d, J = 6.6 Hz).

Example 66: 6-Amino-2-ethoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one), White solid, Yield: 0.14 g (90 %).

[0136]

[Chemical formula 76]



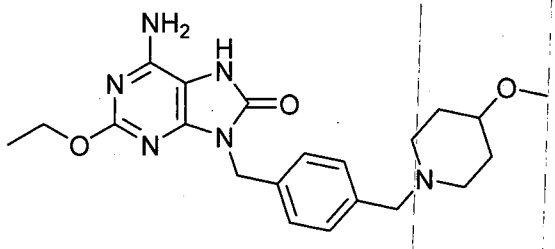
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.25-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs),

4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.35 (2H, s), 2.33-2.24 (4H, m), 1.48-1.42 (4H, m), 1.37-1.34 (2H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 67: 6-Amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one, White solid, Yield: 0.10 g (62 %).

[0137]

[Chemical formula 77]



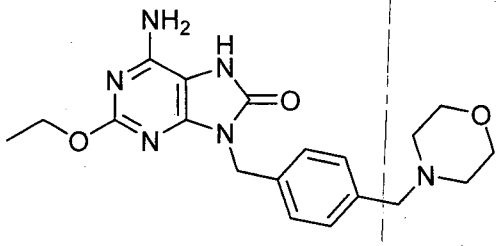
Using the compound obtained in Example 63, Step (ii) (0.15 g, 0.41 mmol), the title compound was obtained in a similar manner to Example 64.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.26-7.20 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.16-3.11 (1H, m), 2.60-2.56 (2H, m), 2.05-1.99 (2H, m), 1.79-1.76 (2H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 68: 6-Amino-2-ethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one), White solid, Yield: 0.11 g (68 %).

[0138]

[Chemical formula 78]



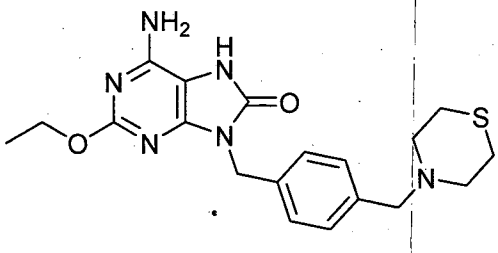
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.25-7.23 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.40 (2H, s), 2.30 (4H, t, J = 4.6 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 69: 6-Amino-2-ethoxy-9-(4-thiomorpholin-4-ylmethylbenzyl)-

7,9-dihydropurin-8-one, White solid, Yield: 0.13 g (80 %).

[0139]

[Chemical formula 79]

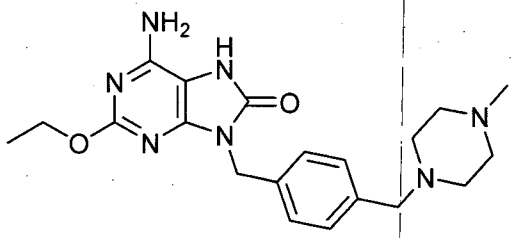


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.26-7.21 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.43 (2H, s), 2.57-2.54 (8H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 70: 6-Amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one, White solid, Yield: 0.094 g (58 %).

[0140]

[Chemical formula 80]

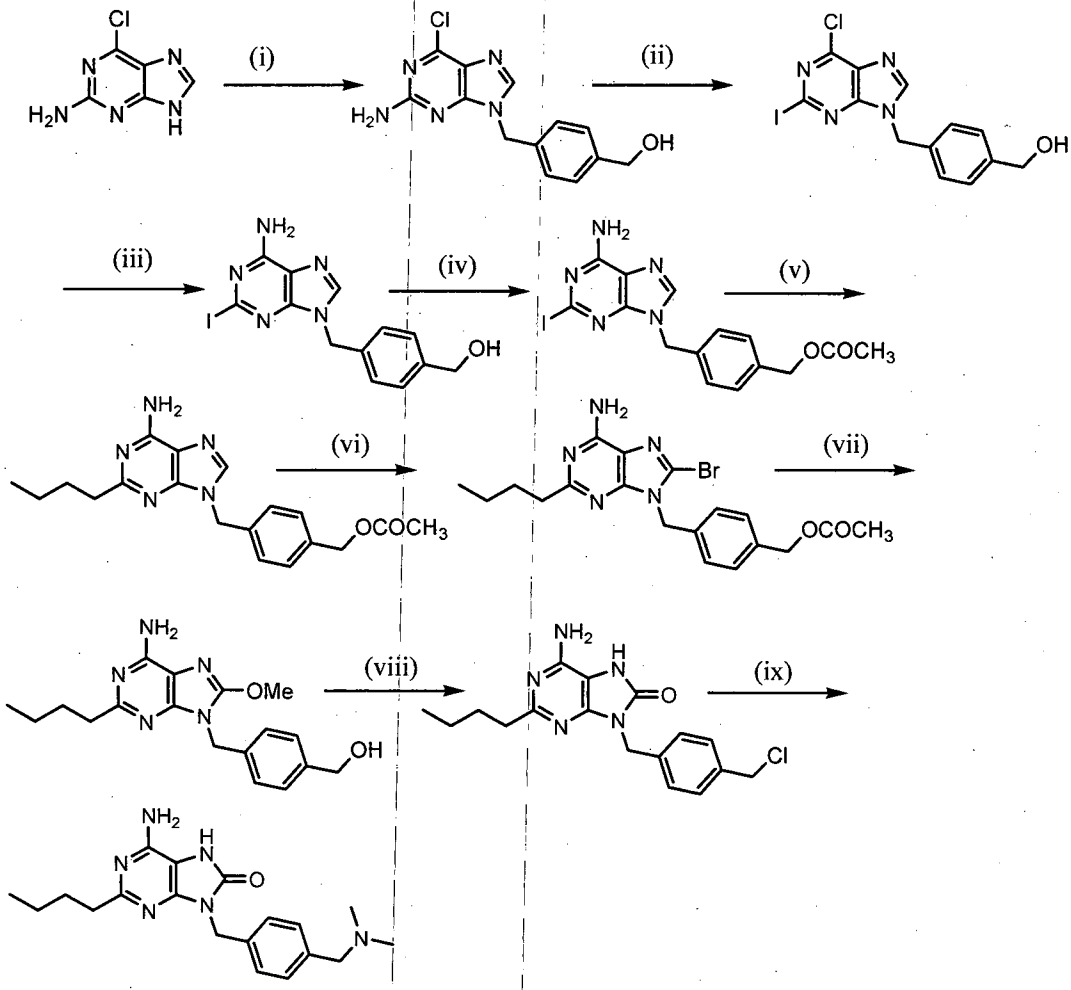


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.26-7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 2.50-2.10 (8H, m), 2.12 (3H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 71: 6-Amino-2-butyl-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0141]

[Chemical formula 81]



Step (i): [4-(2-Amino-6-chloropurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol

To a suspension of 2-amino-6-chloropurine (1.51 g, 8.9 mmol) in DMF (30 ml) were added potassium carbonate (3.69 g, 26.7 mmol) and (4-hydroxymethyl)benzyl chloride (2.09 g, 13.4 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The carbonate within the reaction system was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. To the residue was added water, and the solid was collected by filtration, and further thereto were added chloroform (30 ml) and acetonitrile (15 ml). The mixture was stirred under reflux for 30 minutes, and cooled to 0°C. The crystals were collected by filtration to give the sub-title compound (2.15 g, 7.43 mmol) as a white solid. Yield: 84 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.22 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (2H, d,

J = 8.2 Hz), 6.93 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 5.16 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz).

Step (ii): [4-(6-Chloro-2-iodopurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol

To the compound obtained in Step (i) (1.87 g. 6.44 mmol) was added THF (65 ml), and to the resulting suspension were added copper (I) iodide (1.23 g, 6.44 mmol), diiodomethane (2.64 ml, 32.8 mmol), and isoamyl nitrite (2.59 ml, 19.3 mmol), and the mixture was stirred at 60°C for 3 hours. The mixture was concentrated, and purified by silica gel column (chloroform/methanol = 100/0 to 100/1) to give the sub-title compound (1.34 g, 3.35 mmol) as a white solid. Yield: 52 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.42 (2H, s), 4.74 (2H, s), 1.74 (1H, brs).

Step (iii): [4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ylmethyl)phenyl]methanol

The compound obtained in Step (ii) (1.34 g, 3.35 mmol) was dissolved in THF (100 ml), and thereto was added a 28 % aqueous ammonia (33 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 5 days. After concentration, water was added to the residue, and the precipitated solid was collected by filtration, and dried to give the sub-title compound (1.17 g, 3.06 mmol) as a white solid. Yield: 92 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (1H, s), 7.67 (2H, brs), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.29 (2H, s), 5.16 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz).

Step (iv): 4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ylmethyl)benzyl acetate

The compound obtained in Step (iii) (1.17 g, 3.06 mmol) was dissolved in DMF (10 ml), and thereto were added acetic anhydride (0.58 ml, 6.12 mmol) and triethylamine (0.85 ml, 6.12 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After concentration, water was added to the residue, and the precipitated solid was collected by filtration and dried to give the sub-title compound (1.30 g, 3.06 mmol) as a white solid. Yield: 100 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.15 (1H, s), 7.68 (2H, brs), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.32 (2H, s), 5.03 (2H, s), 2.04 (3H, s).

Step (v): 4-(6-Amino-2-butylpurin-9-ylmethyl)benzyl acetate

The compound obtained in Step (iv) (1.30 g, 3.06 mmol) was dissolved in DMF (15 ml), and thereto were added tetrakistriphenyl phosphine palladium (0.18 g, 0.15 mmol) and, zinc butylbromide (0.5M THF solution, 42 ml, 21 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched with 0.5M hydrochloric acid, and then extracted with chloroform three times. The organic layer was concentrated, and purified by silica gel column (chloroform/methanol=100/0 to 100/1) to give the sub-title compound (0.87 g, 2.45 mmol) as a white solid. Yield: 80 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.21 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 5.11 (2H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.11 (3H, s), 1.90-1.77 (2H, m), 1.49-1.38 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (vi): 4-(6-Amino-8-bromo-2-butylpurin-9-ylmethyl)benzyl acetate

The compound obtained in Step (v) (0.84 g, 2.38 mmol) was dissolved in chloroform (20 ml), and the mixture was cooled to 0°C. To the mixture was added sodium acetate (0.98 g, 11.9 mmol), and thereto was slowly added dropwise a solution of bromine (0.76 g, 4.76 mmol) in chloroform (5 ml). The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 3 hours. The mixture was cooled to 0°, and thereto were added a saturated sodium hydrogen carbonate solution, a saturated aqueous sodium thiosulfate solution, and the mixture was extracted with chloroform three times. The organic layer was concentrated and purified by silica gel column (chloroform) to give the sub-title compound (0.77 g, 1.78 mmol) as a pale yellow solid. Yield: 75 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.43 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 5.07 (2H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.09 (3H, s),

1.83-1.75 (2H, m), 1.44-1.36 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (vii): [4-(6-Amino-2-butyl-8-methoxypurin-9-ylmethyl)phenyl]-methanol

The compound obtained in Step (vi) (0.77 g, 1.78 mmol) was suspended in methanol (30 ml), and thereto was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (15 ml), and the mixture was stirred under reflux for 1.5 hour. The mixture was cooled to 0°C, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The mixture was extracted with chloroform three times to give the sub-title compound (0.61 g, 1.78 mmol) as a pale brown solid. Yield: 100 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.69 (2H, brs), 5.14 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.07 (2H, s), 4.43 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.05 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.62 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Step (viii): 6-Amino-2-butyl-9-(4-chloromethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one hydrochloride

Using the compound obtained in Step (vii) (0.61 g, 1.78 mmol), the sub-title compound was obtained in a similar manner to Example 1 (0.64 g, 1.67 mmol) as a white solid. Yield: 93 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.89 (1H, brs), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 4.73 (2H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.72-1.62 (2H, m), 1.36-1.24 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Step (ix): 6-Amino-2-butyl-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

Using the compound obtained in Step (viii) (0.12 g, 0.32 mmol), the title compound was obtained in a similar manner to Example 64 (0.076 g, 0.21 mmol) as a white solid. Yield: 68 %.

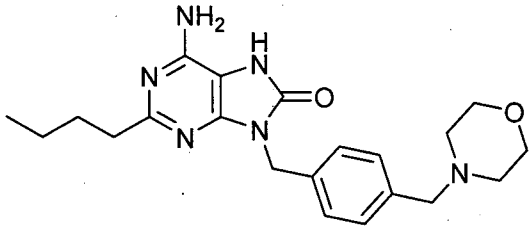
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.32 (2H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.09 (6H, s), 1.67-1.58 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m), 0.86 (3H, t,

J = 7.4 Hz).

Example 72: 6-Amino-2-butyl-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0142]

[Chemical formula 82]



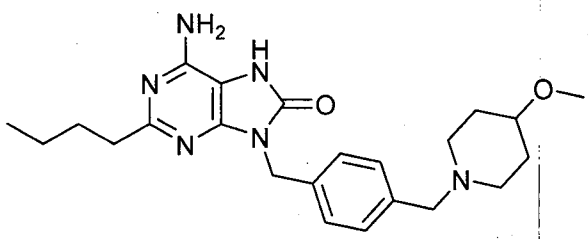
Using the compound obtained in Example 71, Step (viii) (0.13 g, 0.35 mmol), the title compound (0.095 g, 0.24 mmol) was obtained in a similar manner to Example 64 as a white solid. Yield: 68 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ10.12 (1H, brs), 7.30-7.20 (4H, m), 6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.43 (2H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.35-2.28 (4H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 73: 6-Amino-2-butyl-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one)

[0143]

[Chemical formula 83]



Using the compound obtained in Example 71, Step (viii) (0.13 g, 0.35 mmol), the title compound (0.090 g, 0.21 mmol) was obtained in a similar manner to Example 64 as a white solid. Yield: 60 %.

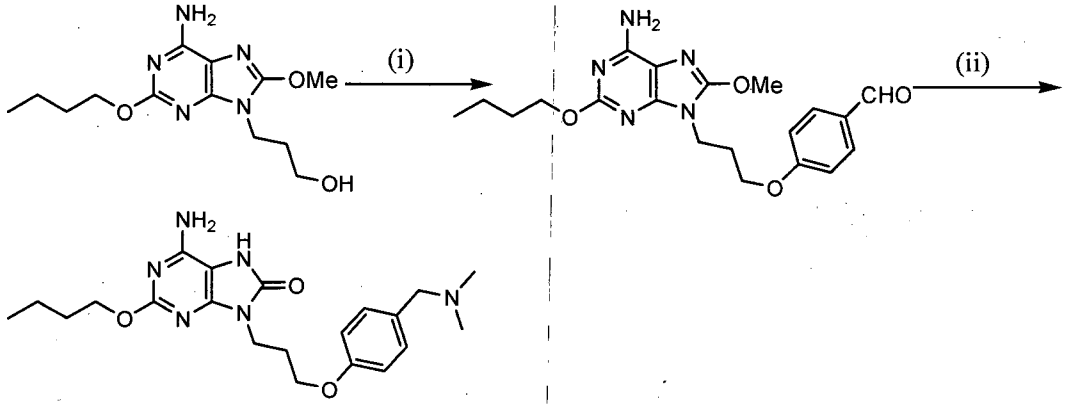
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ10.11 (1H, brs), 7.26-7.18 (4H, m), 6.35 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.36 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.60-2.50 (4H, m), 2.04-1.98 (2H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.38-1.29

(2H, m), 1.29-1.23 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 74: 6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylaminomethylphenoxy)-propyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0144]

[Chemical formula 84]



Step (i): 4-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-methoxypurin-9-yl)propoxy]benzaldehyde

2-Butoxy-9-(3-hydroxypropyl)-8-methoxyadenine (0.50 g, 1.69 mmol) was dissolved in THF (10 ml), and the mixture was cooled to 0°C. To the mixture were added 4-hydroxybenzaldehyde (0.22 g, 1.77 mmol) and triphenylphosphine (0.49 g, 1.86 mmol), diethyl azodicarboxylate (2.2M toluene solution, 0.85 ml, 1.86 mmol), and the mixture was stirred for 4 hours. Water was added to the mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate three times. The organic layer was washed with a saturated saline solution three times, dried over magnesium sulfate, concentrated, and the residue was purified by silica gel column (ethyl acetate/hexane = 2/1 to 1/0) to give the sub-title compound (0.67 g) as a white solid. Yield: 99 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.81 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.25 (2H, brs), 4.13-4.06 (4H, m), 3.98 (2H, t, J= 5.8 Hz), 3.93 (3H, s), 2.23-2.18 (2H, m), 1.67-1.56 (2H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (ii): 6-Amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylaminomethylphenoxy)-

propyl]-7,9-dihydropurin-8-one

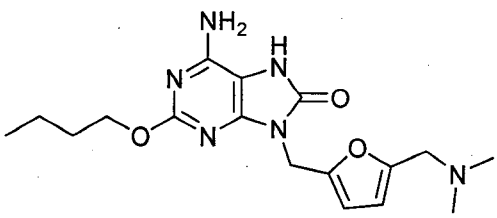
The compound obtained in Step (i) (0.18 g, 0.45 mmol) was dissolved in THF (8 ml), and thereto were added at 0°C dimethylamine (2M THF solution, 1.70 ml, 3.40 mmol) and sodium triacetate borohydride (0.21 g, 1.00 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was cooled to 0°C, and thereto was added a saturated sodium hydrogen carbonate solution, and the mixture was extracted with chloroform twice. The extract was dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified by silica gel column (chloroform/methanol/28 % aqueous ammonia = 100/2/0 to 100/3/1). Then, to the residue were added methanol (2 ml) and 4N hydrochloric acid/dioxane (2 ml), and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The mixture was cooled to 0°C, and neutralized with 4 %aqueous ammonia. The precipitated solid was collected by filtration and washed with water. The obtained solid was purified by silica gel column (chloroform/methanol/28 % aqueous ammonia = 100/4/0 to 100/4/1) to give the title compound (0.080 g, 0.19 mmol) as a white solid. Yield: 43 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (2H, brs), 4.05 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.96 (2H, t, J= 5.9 Hz), 3.84 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.27 (2H, s), 2.09 (6H, s), 2.09-2.03 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.38-1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Example 75: 6-Amino-2-butoxy-9-(5-dimethylaminomethylfuran-2-yl-methyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0145]

[Chemical formula 85]



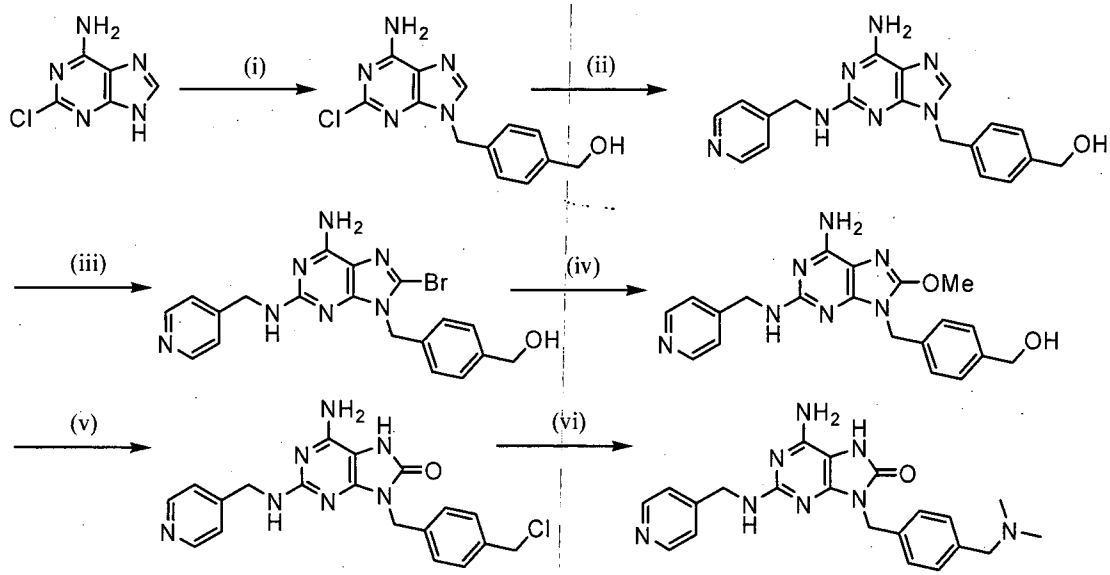
The title compound was obtained in a similar manner to Example 1.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.73 (1H, brs), 6.84 (2H, brs), 6.32 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.01 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.37 (2H, s), 2.29 (6H, s), 1.83-1.73 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Example 76: 6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one

[0146]

[Chemical formula 86]



Step (i): 2-Chloro-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine

To a solution of 2-chloro-6-aminopurine (1.69 g, 10 mmol) in DMF (50 mL, 0.2M) were added K_2CO_3 (4.15 g, 3.0 eq) and 4-chloromethylbenzyl alcohol (2.34 g, 1.5 eq.), and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Water (1.0 L) and 10 % MeOH-$CHCl_3$ (1.0 L x 2) were added thereto, and the mixture was separated. The organic layers were combined, and washed with water and a saturated saline solution (500 mL). The solvent was removed by evaporation, and to the resulting residue were added ethyl acetate (20 mL) and hexane (200 mL), and the mixture was stirred at room

temperature for one hour so that the crystallization was completed. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with hexane (200 mL), and dried in vacuo at 40° to give the sub-title compound as pale brown crystals (2.32 g). Yield: 80 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8.25 (1H, s), 7.80 (2H, brs), 7.29 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.31 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.46 (2H, d).

Step (ii): 2-(4-Pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethylbenzyl)adenine

To a solution of the compound obtained in Step (i) (2.90 g, 10 mmol) in NMP (20 mL, 0.5M) were added iPr_2EtN (3.88 g, 3.0 eq) and 4-pyridylmethylamine (5.0 mL, 25 %v/v.), and the mixture was stirred at 180°C for 20 hours under stirring in an autoclave. After confirming the disappearance of the starting compound by LCMS, the mixture was cooled to room temperature, and water (500 mL) and 5 % MeOH-$CHCl_3$ (1.0 L x 2) were added thereto and separated. The organic layers were combined and washed with a saturated saline solution (500 mL). The solvent was removed by evaporation, and the residue was isolated by column chromatography (SiO_2: the developing solvent: $CHCl_3$ → 2 % MeOH-$CHCl_3$ → 5 % MeOH-$CHCl_3$), and acetone (20 mL) was added to the obtained pale brown amorphous for repulp washing. The obtained crystals were collected by filtration, dried in vacuo to give the sub-title compound (900 mg) as white crystals. Yield: 25 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (2H, dd), 7.79 (1H, s), 7.30 (2H, dd), 7.14-7.19 (4H, m), 6.97 (1H, t), 6.72 (2H, brs), 5.13 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.43 (2H, d).

Step (iii): 8-Bromo-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethyl-benzyl)adenine

To a solution of the compound obtained in Step (ii) (460 mg, 1.27 mmol) in 10 % MeOH-chloroform (46 mL) was added dropwise a solution of bromine (203 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq.) in chloroform (12.7 mL, 0.1M) at 0°C over a period of 30 minutes. After confirming the

disappearance of the starting compound by LCMS, to the mixture were added a saturated sodium hydrogen carbonate solution (100 mL) and a saturated sodium thiosulfate solution (100 mL) so that the reaction was quenched. This reaction solution was extracted by separation into water (100 mL) and a 25 % EtOH-chloroform (500 ml x 2), and the solvent was removed by evaporation. To the resulting pale pink crsytals was added ethyl acetate (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for one hour for repulp washing. The residue was collected by filtration and dried in vacuo (40°C) to give the sub-title compound (548 mg) as pale pink crystals. Yield: 98.0 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.16-7.19 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.97 (2H, brs), 5.18 (1H, t), 5.09 (2H, s), 4.47 (2H, d), 4.43 (2H, d).

Step (iv): 8-Methoxy-2-(4-pyridylmethylamino)-9-(4-hydroxymethyl-benzyl)adenine

To a suspension of the compound obtained in Step (iii) (352 mg, 0.8 mmol) in methanol (200 mL, ca. 5.0 x 10^{-3}M) was added potassium methoxide (1.12 g, 20 eq.), and the mixture was heated with stirring in an autoclave at 120° for 12 hours. After confirming the disappearance of the starting compound by LCMS, the mixture was cooled to room temperature, and water (300 mL) and a 25 % EtOH-chloroform (500 mL x 2) were added thereto. The mixture was separated and the solvent was removed by evaporateion. To the residue was added ethyl acetate (5 mL), and the mixture was subjected to crystallization with ultrasonic, and then, the mixture was stirred at room temperature for one hour for repulp washing. The mixture was filtered, and the residue was dried in vacuo (40°C) to give the sub-title compound (250 mg) as white crystals. Yield: 80 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.87 (1H, t), 6.41 (2H, brs), 5.15 (1H, t), 4.89 (2H, brs), 4.42-4.45

(4H, m), 3.98 (3H, s).

Step (v): 2-(4-Pyridylmethylamino)-9-(4-chloromethylbenzyl)-8-oxo-adenine

To a suspension of the compound obtained in Step (iv) (200 mg, 0.512 mmol) in $CHCl_3$ (51 mL, 0.01M) was added $SOCl_2$ (1.8 mL, 50 eq.), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After confirming the disappearance of the starting compound, the solvent was removed by evaporation to give the sub-title compound (205 mg) as white crystals. Yield: 100 %.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.1 (1H, brs), 8.80 (2H, d), 8.17-8.55 (2H, brs), 7.97 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.04 (2H, d), 4.80 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.71 (2H, s).

Step (vi): 6-Amino-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one

The compound obtained in Step (v) (74 mg, 0.19 mmol) was dissolved in DMF (1 ml), and thereto was added dimethylamine (2.0M THF solution, 3 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated by an evaporator, and the thereto was added at 0°C 1 % aqueous ammonia (6 ml). The precipitated solid was collected by filtration and purified by silica gel column to give the title compound (20 mg) as a white solid. Yield: 27 %.

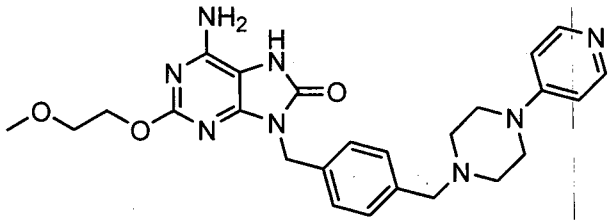
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (1H, brs), 8.42 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.10 (4H, m), 6.96 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.07 (2H, brs), 4.73 (2H, s), 4.40 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.31 (2H, s), 2.10 (6H, s).

In a similar manner to Example 1, the compounds of the following Examples 77 to 81 were obtained.

Example 77: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one (165 mg, 82 %)

[0147]

[Chemical formula 87]

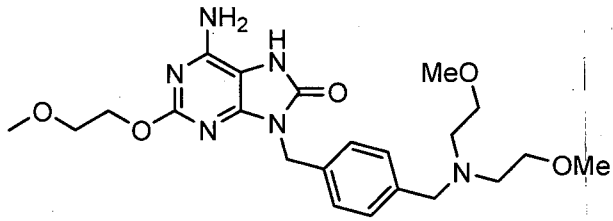


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.28 (4H, m), 6.78 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.49 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.47 (2H, s), 3.28 (7H, m), 2.44 (4H, m).

Example 78: 6-Amino-9-(4-{[bis-(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one (108 mg, 56 %)

[0148]

[Chemical formula 88]

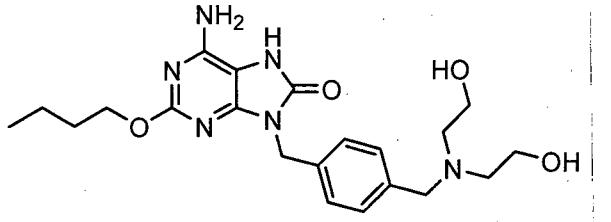


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.19 (6H, s), 2.59 (4H, t, J = 6.0 Hz).

Example 79: 6-Amino-9-(4-{[bis(2-hydroxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one (94 mg, 39 %)

[0149]

[Chemical formula 89]



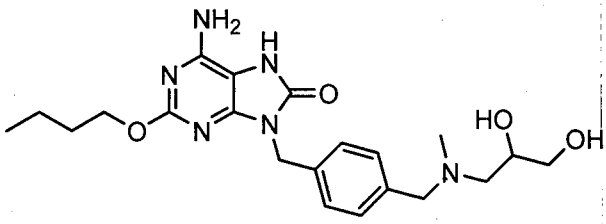
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 5.2Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58 (2H, s), 3.42 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90

(3H, t, J = 6.4 Hz).

Example 80: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-{[(2, 3-dihydroxypropyl)methyl-amino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (136 mg, 57 %)

[0150]

[Chemical formula 90]

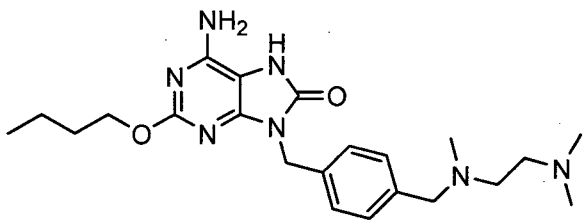


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.44 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.47 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.62 (2H, m), 3.44 (2H, q, J = 12.2 Hz), 2.39 (1H, q, J = 5.6 Hz), 2.26 (1H, q, J = 5.6 Hz), 2.10 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.4 Hz).

Example 81: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-{[(2-dimethylaminoethyl)methyl-amino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one (92 mg, 47 %)

[0151]

[Chemical formula 91]

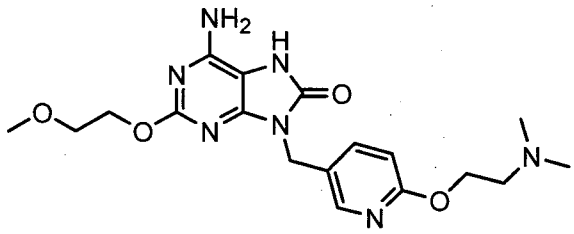


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.22 (4H, m), 6.44 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41 (1H, s), 2.30-2.40 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.08 (6H, s), 1.62 (2H, m), 1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 82: 6-Amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one

[0152]

[Chemical formula 92]



[0153]

The title compound was obtained in a similar manner to Example 52 (74 mg, 38 %).

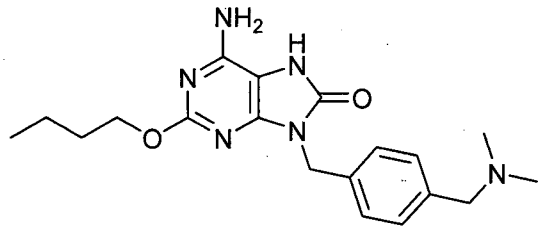
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.47 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.28 (4H, m), 3.59 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.19 (6H, s).

In a similar manner to Example 1, the compounds of the following Examples 83 to 84 were obtained.

Example 83: 6-Amino-2-butoxy-9-(4-dimethylaminomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one

[0154]

[Chemical formula 93]

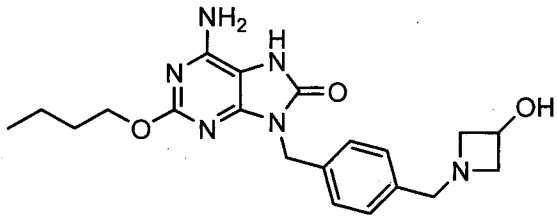


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 7.28-7.18 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.30 (2H, s), 2.10 (6H, s), 1.67-1.55 (2H, m), 1.44-1.28 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Example 84: 6-Amino-2-butoxy-9-[4-(3-hydroxyazetidin-1-ylmethyl)-benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one

[0155]

[Chemical formula 94]



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.22 (4H, m), 6.45 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.81 (2H, s), 4.15 (3H, m), 3.49 (2H, s), 3.44 (2H, m), 2.71 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0156]

Example 85: Human TLR7 reporter assay

HEK 293 cells, to which human TLR7 or rat TLR7 plasmid and reporter plasmid (NF-kB-SEAP) were stably introduced, were suspended in DMEM medium (10 % FBS, 1 % NEAA, 10 ug/mL blastocidin S HCl, 100 ug/mL Zeocin), and seeded into a 96-well plate in an amount of 90 µl/well (hTLR7/seap-293: 20, 000 cells/well, rTLR7/seap-293: 25, 000 cells/well).

A test compound (DMSO stock solution (2 µl) was diluted into 100-fold with the medium (200 µl)) was added into the cells seeded in the 96-well plate in an amount of 10 µl/well (final concentration: 1nM to 10µM, common ratio: 3). The side of the plate was lightly patted for stirring the content of the plate, and the plate was incubated for 20 hours in a CO_2 incubator. To the cells that were stimulated with a test compound was added a substrate for reporter assay (substrate for SEAP, pNPP) in an amount of 50 µl/well. The minute later after the addition of the substrate, the solution for reaction quenching (4N NaOH) was added to the plate in an amount of を 50 µl/well in order to quench the enzyme reaction. A top seal A was applied to the plate, and the absorbance at 405 nm was measured by a microplate reader.

The human TLR7 binding activity (EC_{50}) of each compound is shown in Table 1.

[0157]

[Table 1]

Compound	EC_{50} (nM)
Example 1	7.2
Example 2	0.9
Example 3	1.8
Example 4	2.5
Example 5	2.7
Example 13	18.7
Example 23	14.8
Example 29	7.6
Example 37	1.1
Example 56	1.3
Example 58	3.7
Example 68	5.5

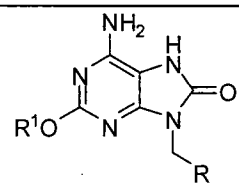
[0158]

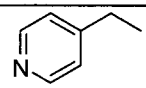
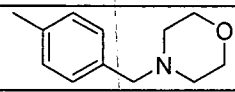
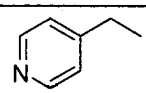
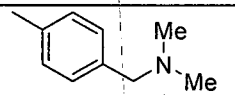
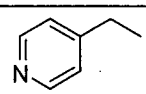
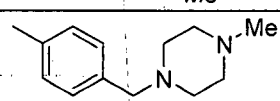
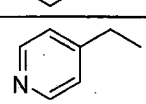
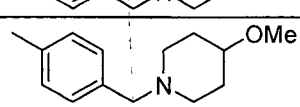
Example 86:

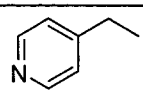
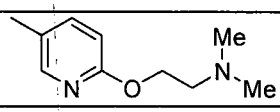
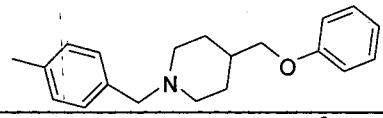
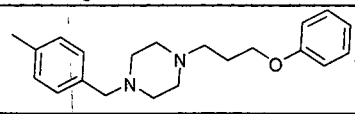
In a similar manner to Example 1, the compounds as listed in Table 2 may be prepared.

[0159]

[Table 2]



Compound No.	R^1-	-R
Compound 86-1		
Compound 86-2		
Compound 86-3		
Compound 86-4		

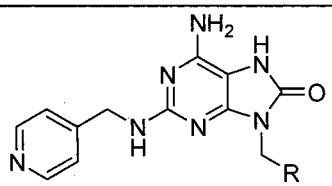
Compound 86-5		
Compound 86-6	Bu-	
Compound 86-7	Bu-	

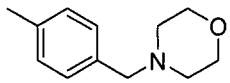
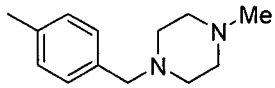
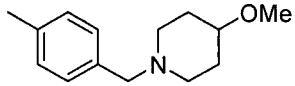
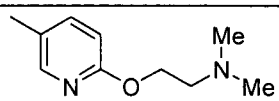
Example 87:

In a similar manner to Example 76, the compounds as listed in Table 3 may be prepared.

[0160]

[Table 3]



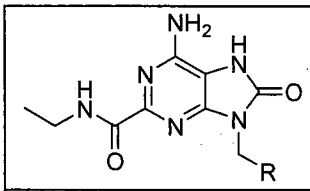
Compound No.	-R
Compound 87-1	
Compound 87-2	
Compound 87-3	
Compound 87-4	

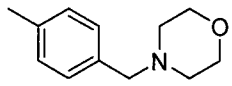
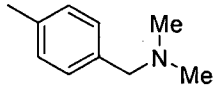
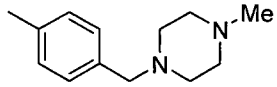
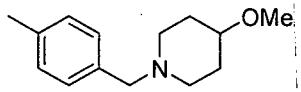
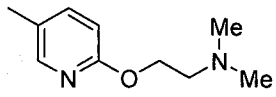
Example 88:

The compounds as listed in Table 4 may be prepared by a method disclosed in the present description.

[0161]

[Table 4]

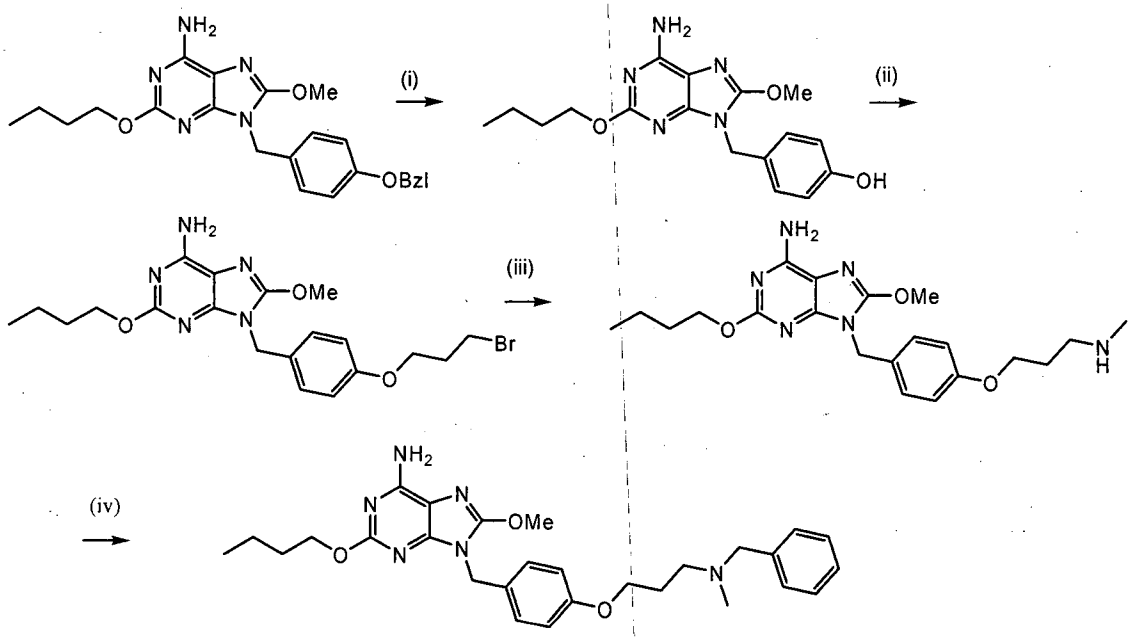


Compound No.	-R
Compound 88-1	
Compound 88-2	
Compound 88-3	
Compound 88-4	
Compound 88-5	

Example 89: 2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[(3-[{N-methyl-N-benzyl}amino]-propoxy)benzyl]-8-oxoadenine

[0162]

[Chemical formula 95]



Step (i): 2-Butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)-8-methoxyadenine

9-(4-Benzyloxybenzyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine (9.04 g, 20.9

mmol), which was synthesized using 2-butoxyadenine (7.2 g, 34.8 mmol) in a similar manner to Example 1, was dissolved in THF (150 ml), and thereto was added 20 % $Pd(OH)_2/C$ (2.0 g), and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 9 hours. The mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated. The precipitated solid was washed with hexane to give the sub-title compound (7.18 g) as a white solid. Yield: 100 %

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.44 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (2H, brs), 6.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.89 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (3H, s), 1.65 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.40 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Step (ii): 9-[4-(3-Bromopropoxy)benzyl]-2-butoxy-8-methoxyadenine

The compound obtained in Step (i) (1.50 g, 4.37 mmol) was dissolved in DMF (50 ml), and thereto were added 1, 3-dibromopropane (4.4 ml, 43.7mmol) and potassium carbonate (0.60 g, 4.37mmol), and the mixture was stirred at 70°C for 6 hours. The solvent was removed by evaporation, and water was added thereto. The mixture was extracted with chloroform and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the sub-title compound (0.48 g) as a white solid. Yield: 24 %

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.26 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.09 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.29 (2H, tt, J = 6.4 Hz, 5.8 Hz), 1.78 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (iii): 2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methylaminopropoxy)benzyl]-adenine

The compound obtained in Step (ii) (0.15 g, 0.32 mmol) was dissolved in THF (3 ml), and thereto was added a solution of 30 %

methylamine/methanol solution (3 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 9 hours. The solvent was removed by evaporation, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give the sub-title compound (0.13 g) as a white solid. Yield: 100 %

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.51 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.09 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.72 (3H, s), 2.37 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 5.8 Hz), 1.76 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.8 Hz), 1.47 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz).

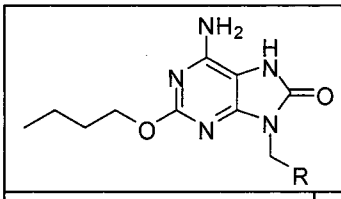
Step (iv):

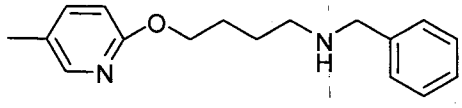
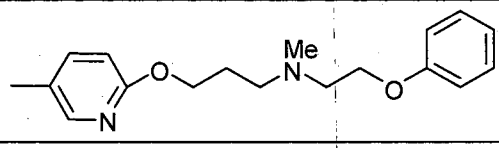
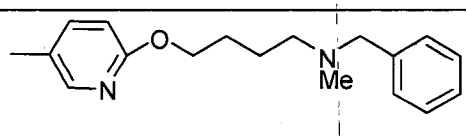
The title compound can be prepared by reacting the compound obtained in Step (iii) with benzyl bromide in acetonitrile in the presence of potassium carbonate.

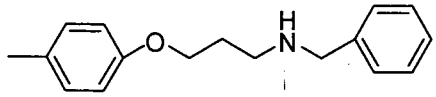
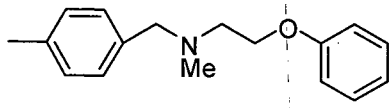
In addition, the compounds as listed in the following Table 5 can be prepared in a similar manner to the method disclosed in the above Steps (i) to (iv) and Example 52.

[0163]

[Table 5]



Compound No.	-R
Compound 89-1	
Compound 89-2	
Compound 89-3	

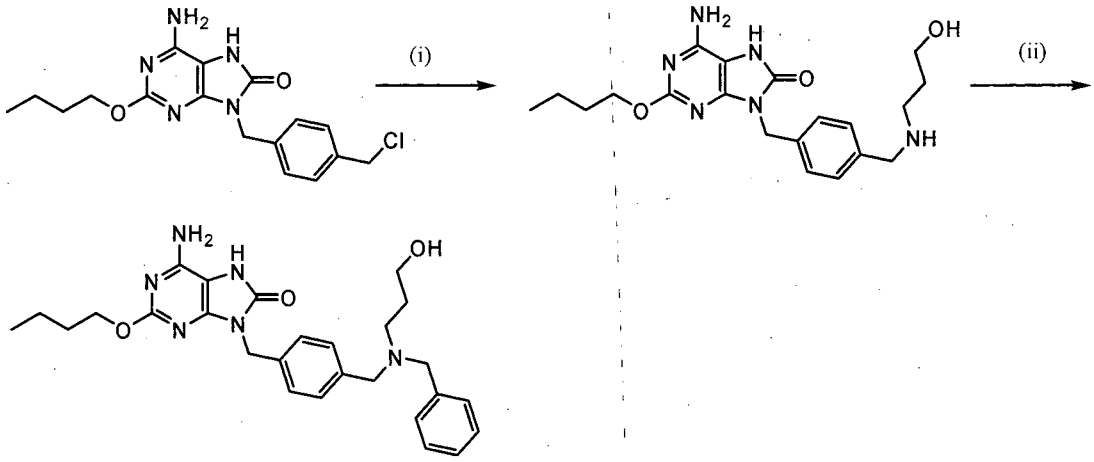
Compound 89-4	
Compound 89-5	

Example 90

2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-(3-hydroxypropyl)-N-benzylaminomethyl}-benzyl)-8-oxoadenine

[0164]

[Chemical formula 96]



[0165]

Step (i): 2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[N-(3-hydroxypropyl)aminomethyl]-benzyl}-8-oxoadenine

To 2-butoxy-7,8-dihydro-9-{4-chloromethylbenzyl}-8-oxoadenine (7.2 g, 19.6mmol) was added DMF (140 ml), and thereto was added aminopropanol (15g, 199 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Water (320 ml) was added thereto, and the precipitated solid was collected by filtration and dried to give the sub-title compound (7.8 g, 19.6 mmol) as white yellow solid. Yield: 99 %

^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 7.25 (2H, bs) (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.57 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.61 (2H, s), 3.45 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.66-1.58 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 1.42-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (ii): 2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-(3-hydroxypropyl)-N-benzyl-aminomethyl}benzyl)-8-oxoadenine

The title compound can be prepared by reacting the compound obtained in Step (i) with benzyl bromide in DMF in the presence of potassium carbonate.

The compounds 88-2 and 88-3 as listed in the following Table 6 can be obtained in a similar manner to the above Step (i), (ii).

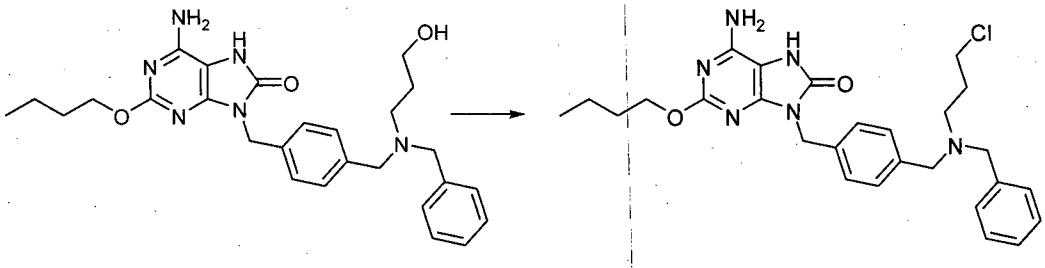
[0166]

Example 91

2-Butoxy-9-(4-{N-(3-chloropropyl)-N-benzylaminomethyl}benzyl)-7,8-dihydro-8-oxoadenine

[0167]

[Chemical formula 97]



The title compound may be prepared by reacting the compound obtained in Example 90 with thionyl chloride in dichloromethane.

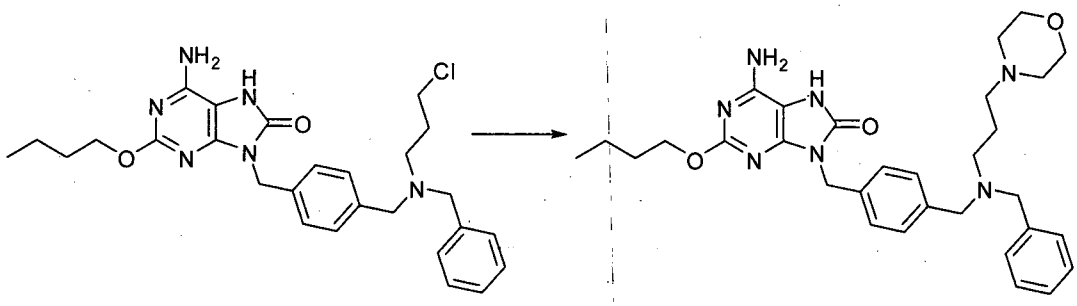
[0168]

Example 92

2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-{N-benzyl-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amino-methyl}benzyl)-8-oxoadenine

[0169]

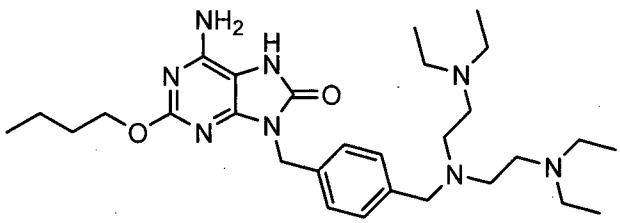
[Chemical formula 98]



The title compound can be prepared by reacting the compound of Example 91 with morpholine.

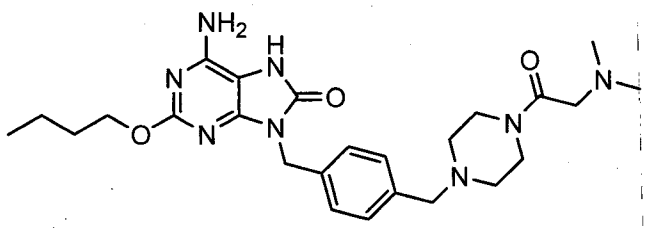
In a similar manner to Example 1, the compounds of Examples 93 to 103 were obtained.

Example 93: 6-Amino-9-(4-{[bis(2-diethylaminoethyl)amino]methyl}-benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one



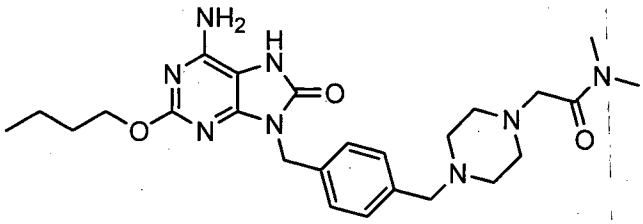
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.44 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (2H, s), 2.35-2.46 (16H, m), 1.62 (2H, m), 1.37 (8H, m), 0.85-0.93 (15H, m).

Example 94: 6-Amino-2-butoxy-9-{4-[4-(2-dimethylaminoacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one)



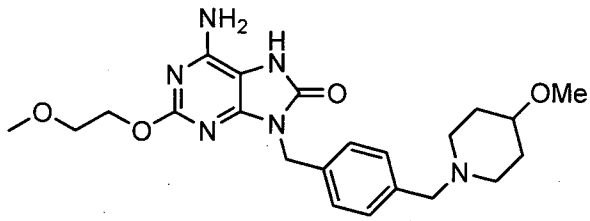
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.25 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.49 (2H, m), 3.41 (4H, m), 3.02 (2H, s), 2.33 (4H, m), 2.26 (2H, m), 2.15 (6H, s), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 6.4 Hz).

Example 95: 2-{4-[4-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-yl-methyl)benzyl]piperazin-1-yl}-N, N-dimethylacetamide



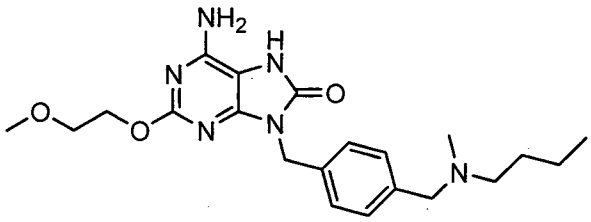
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.39 (2H, s), 3.08 (2H, s), 2.99 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.33 (8H, m), 1.63 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.4 Hz).

Example 96: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one



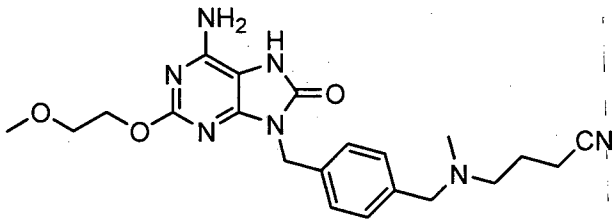
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.47 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.39 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.14 (1H, m), 2.59 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.38 (2H, m).

Example 97: 6-Amino-9-{4-[(butylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



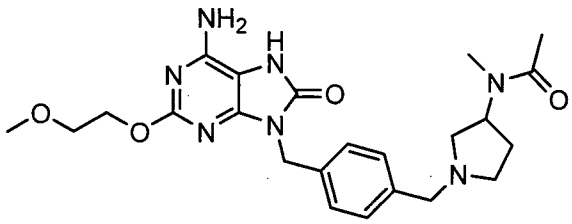
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.47 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.27 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.06 (3H, s), 1.41 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 98: 4-({4-[6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-ylmethyl]benzyl}methylamino)butyronitrile



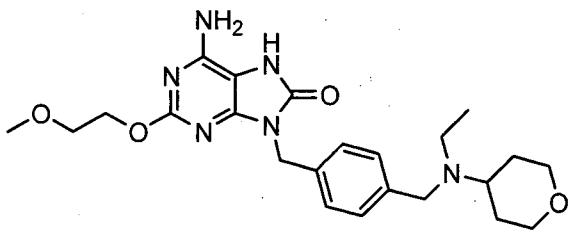
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.26 (4H, m), 6.47 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.13 (3H, m).

Example 99: N-(1-{4-[6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide



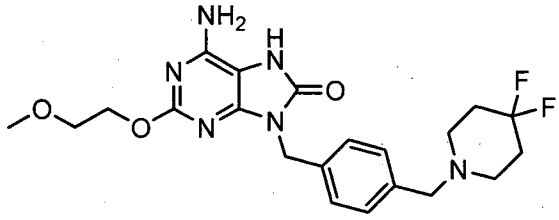
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.85 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.48 (2H, s), 5.04 (0.5H, m), 4.84 (2H, s), 4.44 (0.5H, m), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.44-3.59 (4H, m), 3.26 (3H, s), 2.90 (2H, s), 2.73 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.08 (2H, s), 2.00 (2H, s), 1.92 (2H, s), 1.60 (1H, m).

Example 100: 6-Amino-9-(4-{[ethyl(tetrahydropyran-4-yl)amino]methyl}-benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



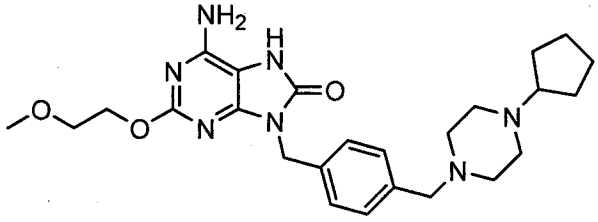
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0Hz), 6.48 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 4.0, 10.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.22 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.47 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.45-1.49 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 101: 6-Amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



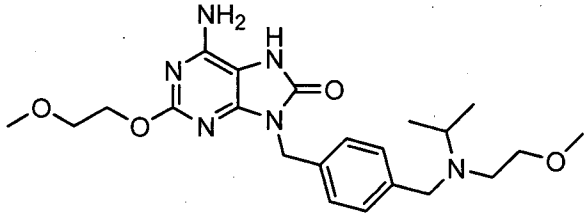
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.01 (1H, s), 7.26 (4H, s), 6.51 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.33 (4H, m), 1.92 (4H, m).

Example 102: 6-Amino-9-[4-(4-cyclopentylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.23 (4H, m), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.36 (9H, m), 1.72 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.45-1.48 (4H, m), 1.26 (2H, m).

Example 103: 6-Amino-9-(4-{[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]methyl}-benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one

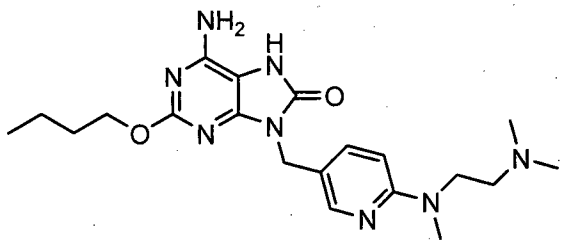


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0Hz), 6.48 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, s), 3.35 (2H, s), 3.27 (5H, m), 3.15 (3H, s), 2.82 (1H, m), 0.93 (6H, m).

Example 104: 6-Amino-2-butoxy-9-{6-[(2-dimethylaminoethyl)methyl-amino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one

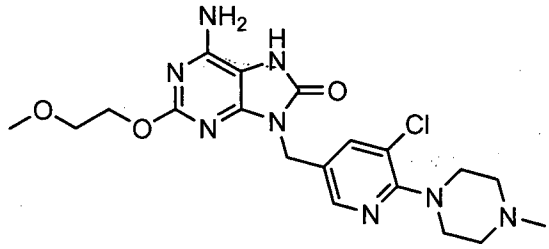
The following compound was synthesized in a similar manner to

Example 40.



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.89 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.42 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.95 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.15 (3H, s), 1.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz).

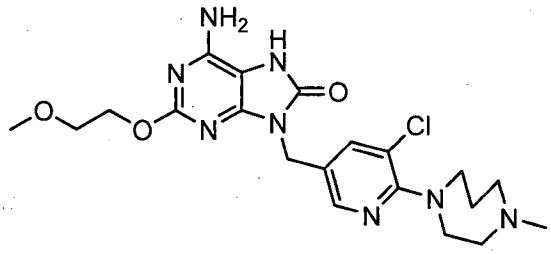
Example 105: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



The title compound was obtained in a similar manner to Example 56.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (2H, s), 4.81 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 3.32 (4H, m), 2.44 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.21 (3H, s).

Example 106: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(4-methyl-[1, 4]diazepan-1-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one

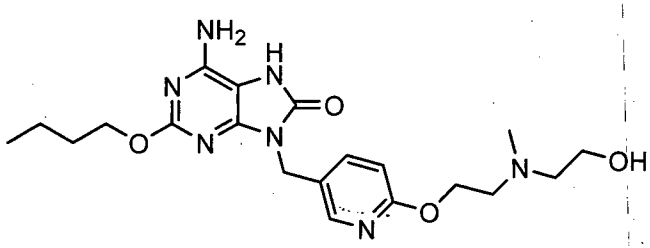


The title compound was obtained in a similar manner to Example 56.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.49 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.54-3.62 (6H, m), 3.29 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.87 (2H, m).

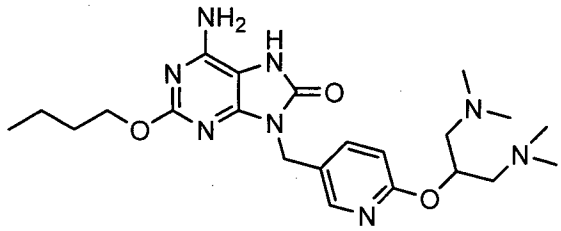
The compounds of Examples 107 to 117 were synthesized in a similar manner to Example 52.

Example 107: 6-Amino-2-butoxy-9-(6-{2-[(2-hydroxyethyl)methylamino]ethoxy}pyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.29 (3H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.71 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.47 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz). 0.78 (2H, d, J = 7.4 Hz).

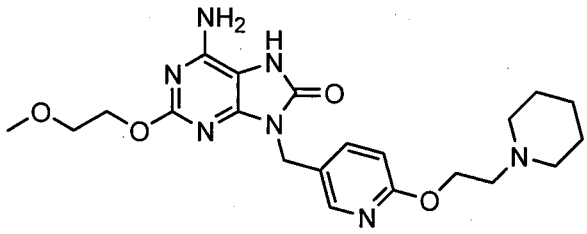
Example 108: 6-Amino-2-butoxy-9-[6-(2-dimethylamino-1-dimethylaminomethylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (2H, s), 5.43 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.45 (4H, m), 2.16 (12H, s), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).

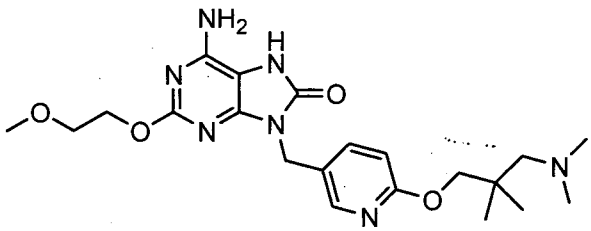
Example 109: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(2-piperidin-1-

ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



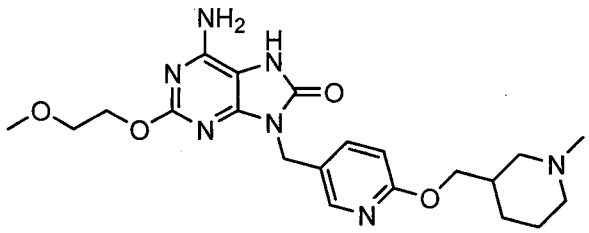
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.47 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.25-4.32 (4H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.33 (4H, m), 1.46 (4H, m), 1.36 (2H, m).

Example 110: 6-Amino-9-[6-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one)



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.95 (2H, s), 3.60 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.18 (6H, s), 0.91 (6H, s).

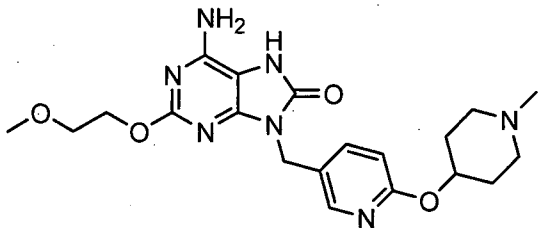
Example 111: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-3-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.13 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 7.6, 10.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.74 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.12 (3H, s), 1.90 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.59-1.72 (3H,

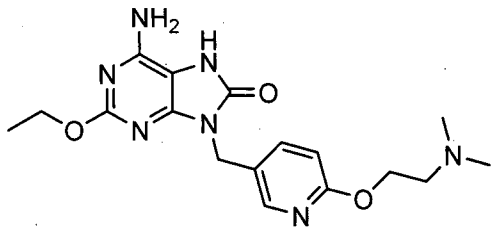
m), 1.44 (1H, m), 0.98 (1H, m).

Example 112: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



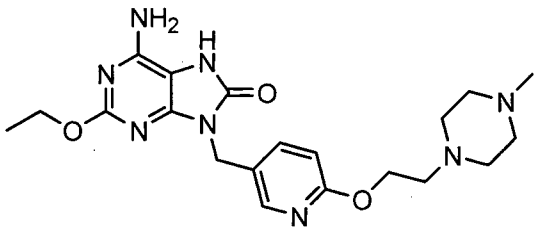
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.48 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.28 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.12 (5H, m), 1.92 (2H, m), 1.60 (2H, m).

Example 113: 6-Amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.6 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.17 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.6 Hz).

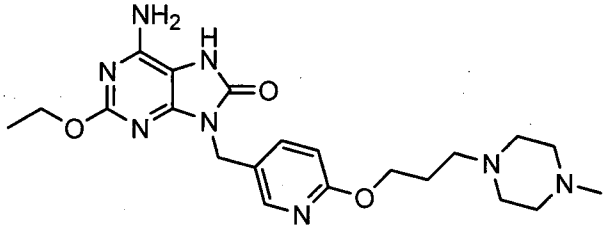
Example 114: 6-Amino-2-ethoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.0 Hz),

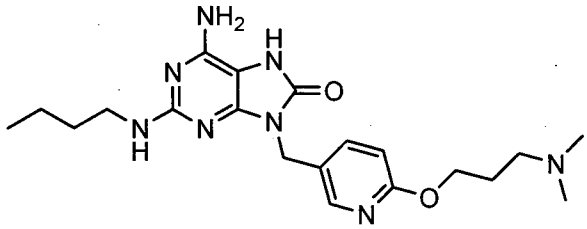
2.49 (4H, m), 2.33 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 115: 6-Amino-2-ethoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one



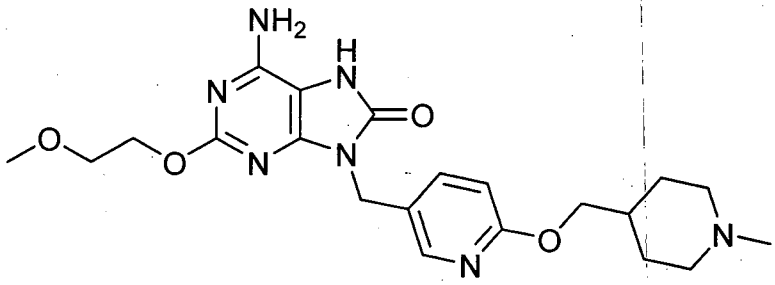
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.18-4.23 (4H, m), 2.28-2.38 (10H, m), 2.13 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 116: 6-Amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.23 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.17 (2H, q, J = 6.6 Hz), 2.30 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.11 (6H, s), 1.81 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz).

Example 117: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

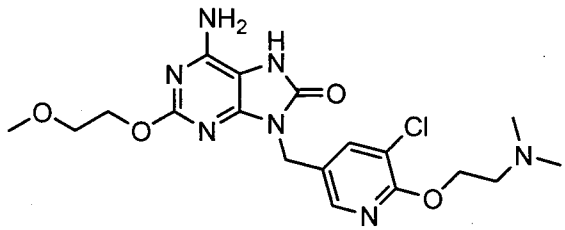


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.04 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H,

dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.51 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.05 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.27 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 11.1 Hz), 2.13 (3H, s), 1.86-1.78 (2H, m), 1.68-1.64 (3H, m), 1.30-1.20 (2H, m).

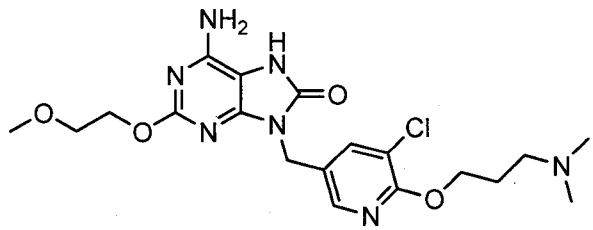
The compounds of Examples 118 to 123 were synthesized in a similar manner to Example 58.

Example 118: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



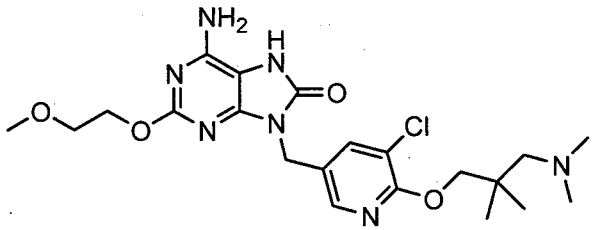
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.49 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.40 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.28 (2H, m), 3.60 (2H, q, J = 5.0 Hz), 3.28 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.20 (6H, s).

Example 119: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



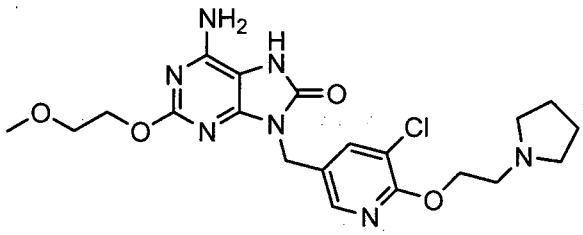
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.27-4.35 (4H, m), 3.60 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.31 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.12 (6H, s), 1.84 (2H, m).

Example 120: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



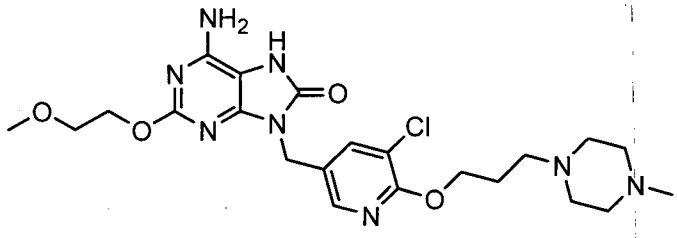
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.00 (2H, s), 3.60 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.23 (2H, s), 2.19 (6H, s), 0.92 (6H, s).

Example 121: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



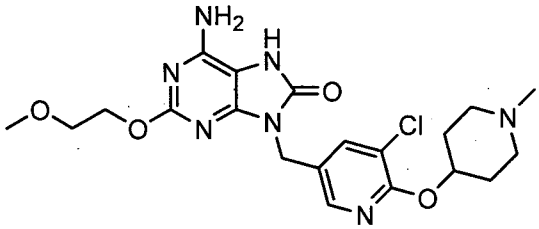
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.00 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.41 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.60 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.65 (4H, m).

Example 122: 6-Amino-9-{5-chloro-6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



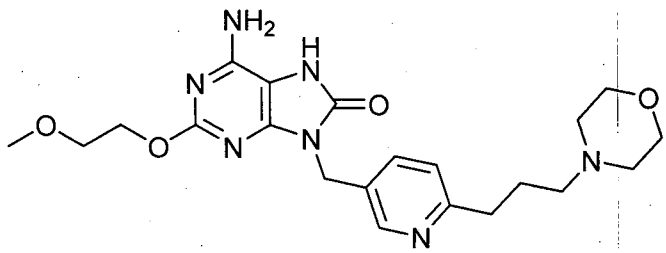
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.99 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.50 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.26-4.46 (4H, m), 3.59 (2H, q, J = 4.8 Hz), 3.27 (3H, s), 2.35 (10H, m), 2.10 (3H, s), 1.84 (2H, m).

Example 123: 6-Amino-9-[5-chloro-6-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one

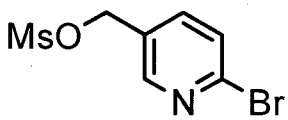


^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.00 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.51 (2H, s), 5.05 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.67 (2H, m), 2.16 (5H, m), 1.92 (2H, m), 1.68 (2H, m).

Example 124: 6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



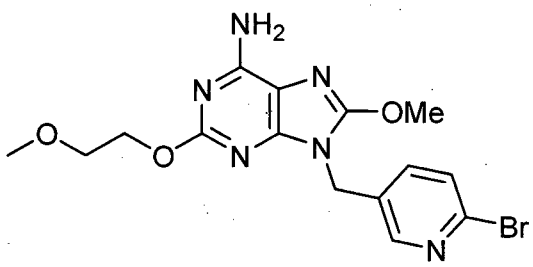
Step (i) : Methanesulfonic acid 6-bromopyridin-3-ylmethyl ester



6-Bromopyridin-3-yl)methanol (2.58 g, 13.7 mmol) was dissolved in THF (25 mL) and cooled to 0°C. The solution was added sequentially with diisopropylmethylamine (2.36 mL, 13.7 mmol) and methanesulfonyl chloride (1.06 mL, 13.7 mmol), stirred at 0°C for 1 hour. The mixture was concentrated by evaporator, and thereto added water and extracted with chloroform, and then dried over magnesium sulphate and concentrated to give the sub-title compound as pale orange oil (3.64 g, 13.7 mmol, quantitative).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.24 (2H, s), 3.06 (3H, s).

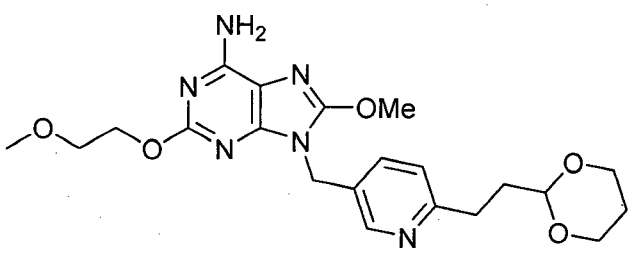
Step (ii): 9-(6-Bromopyridin-3-ylmethyl)-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine



8-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine trifluoroacetic acid salt (3.36g, 10.0 mmol) and methanesulphonic acid 6-bromo pyridin-3-ylmethyl ester (3.36 g, 13.7 mmol) obtained in Step (i) was dissolved in DMF (40 ml) and added with potassium carbonate (2.76 g, 20.0 mmol). The solution was stirred at room temperature for 15 hours. The carbonate within the reaction system was removed by filtration, and the filtrate was concentrated. To the residue was dissolved in DMF (15 ml), added with water (45 ml) and cooled to 0°C. The precipitated solid was collected by filtration, and purified by silica gel column chromatography (chloroform / methanol = 100/0 to 50/1) to give the sub-title compound (0.97 g, 2.38 mmol) as a pale yellow solid. Yield: 24 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.20 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 4.39 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.36 (3H, s).

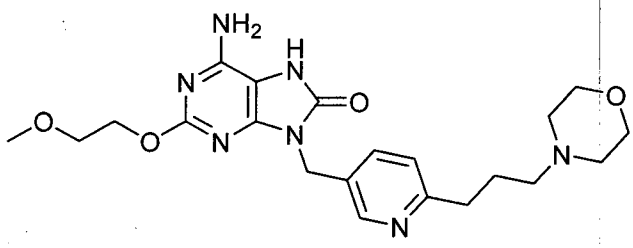
Step (iii) : 9-[6-(2-[1, 3]Dioxan-2-ylethyl)pyridin-3-ylmethyl]-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-6-ylamine



The compound obtained in Step (ii) (0.56 g, 1.37 mmol) was dissolved in THF (12 ml), and thereto added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg, 0.034 mmol) and (1, 3-dioxane-2-yl ethyl) zinc bromide (0.5 M in THF, 19.2 ml, 9.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 1M hydrochloric acid was added to neutralize, and the solvent was removed by an evaporator. To the residue was added with a saturated saline solution, extracted with chloroform, dried over magnesium sulphate and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform / methanol = 100/1 to 25/1) to give the sub-title compound (0.57 g, 1.29 mmol) as a pale yellow solid to give. Yield: 94 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 8.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.05 (3H, s), 4.00-3.94 (2H, m), 3.70-3.62 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.75-2.69 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.33-1.29 (1H, m).

Step (iv) : 6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one

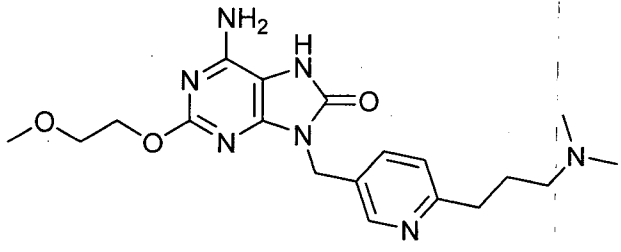


The compound obtained in Step (iii) (0.21 g, 0.46 mmol) was dissolved in THF (5 ml) and cooled to 0°C. 6 M hydrochloric acid (5 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was cooled to 0°C, neutralized with 28 % ammonia in water, and extracted with chloroform/ethanol = 3/1. The organic layer was washed with saturated saline solution, dried over magnesium sulphate

and concentrated under vacuum. The residue was added with chloroform (5 ml) and cooled to 0°C. The mixture was then added with sodium triacetate borohydride (98 mg, 0.46 mmol) and morpholine (0.040 mL, 0.46 mmol), and stirred at room temperature for 10 minutes. The residue mixture was added with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, extracted with chloroform / ethanol = 3/1, dried over magnesium sulphate and concentrated under vacuum. The precipitated solid was recrystallized from acetonitrile / methanol = 2/1 to give the title compound (63 mg, 0.14 mmol) as a pale yellow solid. Yield: 31 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 9.98 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58-3.50 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32-2.00 (6H, m), 1.82-1.74 (2H, m).

Example 125: 6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-dimethylaminopropyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



Using the compound obtained in Example 124, Step (iii) (0.17 g, 0.38 mmol), the title compound was obtained in a similar manner to Example 124, Step (iv). White solid (73mg, 48 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 10.01 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.50 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.27 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.18 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.08 (6H, s), 1.80-1.68 (2H, m).

Example 126:

In a similar manner to Example 85, the following compounds were tested. The human TLR7 binding activity (EC50) of each compound is shown in Table 6.

[0170]

[Table 6]

Compound	EC50 (nM)
Example 94	2.5
Example 104	5.3
Example 105	3.3
Example 110	16.5
Example 116	19.6
Example 118	14.0
Example 120	3.7
Example 123	6.9

Example 127:

IFN-α production inducing activity

A test compound was administered to B6C3F1 mice (Charles River Japan, Inc.) via tail vein at the dose of 1 mg/kg intravenously. After 3 hours, total blood was collected into a sample tube containing heparin. Plasma was prepared from total blood after centrifugation (3, 000 rpm, 10 min, at room temperature) and stored at -20°C.

Murine fibroblasts (L929/ 2-5AS-Luc), which constitutively expressed luciferase gene in which the promoter region for 2'-5'-oligoadenylate synthase was cloned, was seeded into 96-well plate at 4×10^4 cells/well, and cultured for overnight with diluted plasma or mouse IFN-α. After Luclite (Perkin Elmer) was added to the plate, the luciferase activity was measured with TopCount (Perkin Elmer).

The concentration of IFN-α in plasma was caluculated by linear regression of logarithmic transformed concentration of mouse IFN-α and the luciferase activity. The results are shown in Table 7. The compounds tested showed IFN-α inducing activity.

[Table 7]

IFN-α production inducing activity

Compound	Dose	Mouse IFN-α (IU/mL)
Example 54	1mg/kg	53.6 ± 6.5[a)]
Example 42	1mg/kg	30.0 ± 7.3
Example 10	1mg/kg	7.3 ± 1.6
Example 63	1mg/kg	25.4 ± 13.9
vehicle	10mL/kg	0.2 ± 0.0

a) mean± standard deviation (n=3)

Example 128:

Antitumor activity

OV-HM ovarian carcinoma-bearing B6C3F1 mouse was prepared by intradermally inoculating 1×10^6 viable OV-HM cells in back skin. Tumor was surgically removed ten days after the tumor incubation under isoflurane anesthesia. On Day 11, Day 14, Day 17, Day 20, Day 24, Day 28, and Day 32, a test compound was administered via tail vein at the dose of 1 mg/kg. On Day 35, mouse was euthanized, and lung was collected from the mouse. Metastasized tumor nodules in lung was counted, and the frequency of the metastasized mice was calculated in each group. The results are shown in Table 8. The compounds tested significantly inhibited the metastasis into lung, showing antitumor activity.

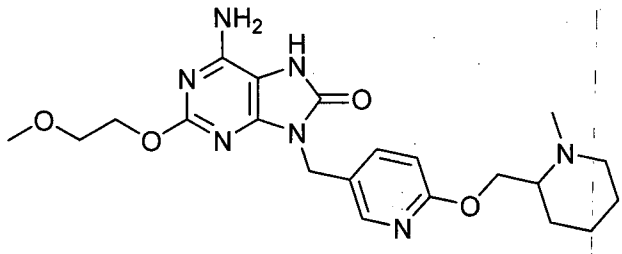
Table 8: Antitumor activity

Compound	Dose	Frequency of metastasis	Number of tumor
Example 63	1mg/kg	0/6	0.0**
vehicle	10mL/kg	5/5	>64.5

** $p<0.01$ vs vehicle group (Wilcoxon)

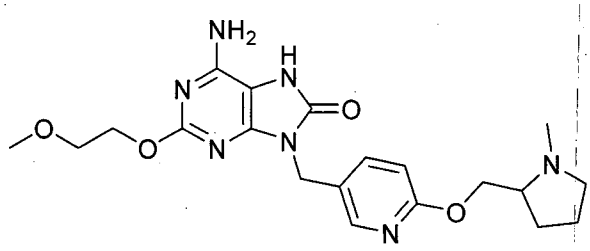
Example 129: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidin-2-

ylmethoxy)pyridin-4-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



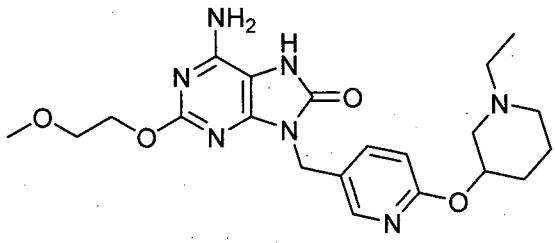
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.26-4.32 (3H, m), 4.17 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.19 (3H, s), 2.13-2.16 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.19-1.50 (4H, m).

Example 130: 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



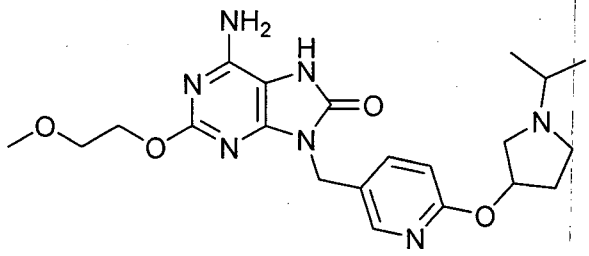
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.20-4.26 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.15 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.54-1.66 (3H, m).

Example 131: 6-Amino-9-[6-(1-ethylpiperidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



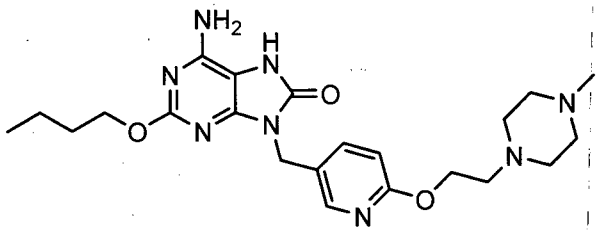
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.98 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.27 (3H, s), 2.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.61 (1H, m), 2.33 (2H, m), 1.93-2.01 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.49 (1H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Example 132: 6-Amino-9-[6-(1-isopropylpyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



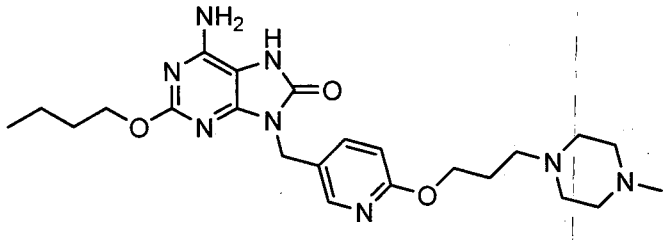
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50 (2H, brs), 5.29 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.28 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.60 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.28 (3H, s), 2.60-2.85 (3H, m), 2.10-2.40 (3H, ms), 1.73 (1H, m), 0.99 (6H, m).

Example 133: 6-Amino-2-butoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one



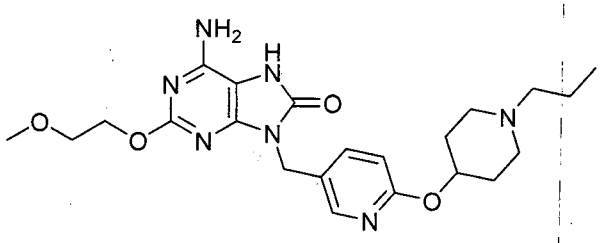
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.63 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.43 (4H, m), 2.32 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Example 134 : 6-Amino-2-butoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.35 (10H, m), 2.13 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz).

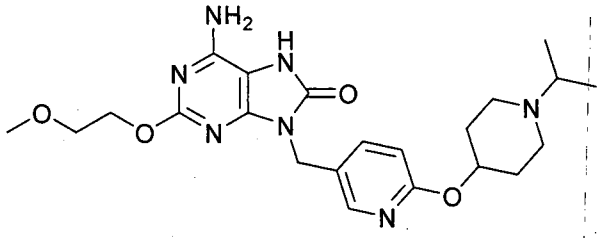
Example 135 : 6-Amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-propylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (2H, s), 4.97-4.89 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.27

(3H, s), 2.70-2.60 (2H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.16-2.08 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.46-1.36 (2H, m), 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz).

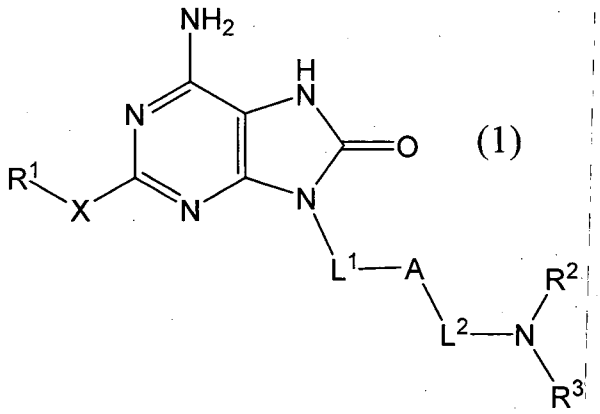
Example 136 : 6-Amino-9-[6-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (2H, s), 4.95-4.86 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.27 (3H, s), 2.70-2.60 (3H, m), 2.34-2.25 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 0.95 (6H, d, J = 6.5 Hz).

CLAIMS

1. An adenine compound of the formula (1):



(1)

wherein

A is substituted or unsubstituted aromatic carbocycle, or substituted or unsubsituted aromatic heterocycle;

L^1 is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene;

L^2 is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene optionally substituted with hydroxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

in the case that L^2 is a single bond, $-NR^2R^3$ is not unsubstituted amino, unsubstituted alkylamino, unsubstituted dialkylamino, unsubstituted pyrrolidinyl, unsubstituted piperidinno or unsubstituted morpholino;

any one to three of methylene group(s) in the alkylene in L^2 may be replaced by oxygen, sulfur, SO, SO_2, carbonyl, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ wherein R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl;

and one to three of methylene group(s) in the alkylene in L^1 may be replaced by oxygen;

R^1 is halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl;

R^2 and R^3 are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted saturated heterocycle, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, or R^2 may be combined together with L^2 or R^3 to form a substituted or unsubstituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle; and

X is oxygen, sulfur, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO wherein R^7 is hydrogen or alkyl, or a single bond; provided that when R^1 is halogen, then X is a single bond,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The adenine compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^2 in formula (1) is a single bond, or straight chain or branched chain alkylene, in which any one to three of methylene group(s) in said alkylene may be replaced by oxygen, sulfur, SO, SO_2, carbonyl, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ wherein R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen or alkyl.

3. The adenine compound according to claim 1 or 2 wherein A in the formula (1) is substituted or unsubstituted benzene ring, or substituted or unsubstituted 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle;

in case that A is substituted, it is substituted with one or more group(s) independently selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 arbon atom(s), alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s),

alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The adenine compound according to claim 3, wherein the 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle is pyridine, furan or thiophene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The adenine compound according to any one of claims 1 to 4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in case that alkyl, alkenyl or alkynyl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more substituent(s) selected from the following (a) to (c):
(a) halogen, hydroxy, carboxy, mercapto, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);
(b) alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyloxy with 2 to 6 carbon atoms, and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), or alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);
(c) substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl and substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle,

wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (d), (e) and (f); substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j); and substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k), (l) and (m);

in case that cycloalkyl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (d), (e) and (f):

(d) halogen, hydroxy, carboxy, mercapto, oxo, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(e) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(f) substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, wherein each group

may further be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k), (l) and (m);

in case that aryl and heteroaryl in R^1 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (g), (h), (i) and (j):

(g) halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(h) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);

(i) 3- to 8-membered cycloalkyl and 4- to 8-membered saturated heterocycle, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(j) substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k), (l) and (m);

in case that amino, carbamoyl and sulfamoyl in (c), (f) and (j) is substituted, each group may be substituted with one or two group(s) selected independently from the following (k), (l) and (m):

(k) alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), 3- to 8-membered cycloalkyl, 3- to 8-membered cycloalkylcarbonyl, and 3- to 8-membered cycloalkoxycarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfonyl, and 3- to 8-membered cycloalkylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms;

(l) 6- to 10-membered aryl, 6- to 10-membered arylcarbonyl, 6- to 10-membered aryloxycarbonyl, 6- to 10-membered arylsulfonyl, 6- to 10-membered arylsulfinyl, 5- to 10-membered heteroaryl, 5- to 10-membered heteroarylcarbonyl, 5- to 10-membered heteroaryloxycarbonyl, 5- to 10-membered heteroarylsulfonyl, and 5- to 10-membered heteroarylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with halogen, hydroxy, mercapto, carboxy, cyano, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms or alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s);

(m) two substituents are combined together with nitrogen atom to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, wherein the nitrogen-containing saturated heterocycle may be substituted on any carbon or nitrogen atom by halogen, hydroxy, carboxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon

atom(s), alkoxycarbonyl with 2 to 6 carbon atoms or alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, where the substituent may be kept in chemically stable state,

in case that alkyl, alkenyl and alkynyl in R^2 and R^3 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently from the following (a') to (c'):

(a') halogen, hydroxy, mercapto, haloalkyl with 1 to 4 carbon atom(s) and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), cyano;

(b') alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyloxy with 2 to 6 carbon atoms, alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, and substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyloxy, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) slected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);

(c') substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl and substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) selected from the following (g') to (j'); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with the same or different one or more group(s) selected from the following (k') to (m');

in case that aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy in the above (c') is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from the following (g') to (j'):

(g') halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, haloalkyl with 1 to 6

carbon atom(s), and haloalkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);
(h') alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s), wherein each group may further be substituted with one or more group(s) independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), sulfamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s);
(i') 3- to 8-membered cycloalkyl and 4- to 8-membered saturated heterocycle, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) independently selected from halogen, hydroxy, oxo, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms;
(j') amino, carbamoyl, sulfamoyl, wherein each group may further be substituted with one or two group(s) selected from the following (k') to (m');

in case that amino, carbamoyl and sulfamoyl in the above (c') and (j') is substituted, each group may be substituted with one or two group(s) selected from the following (k'), (l') and (m'):
(k') alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkenyl with 2 to 6 carbon atoms, alkynyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylsulfinyl with 1 to 6 carbon atom(s), 3- to 8-membered cycloalkyl, 3- to 8-membered cycloalkylcarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkoxycarbonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfonyl, 3- to 8-membered cycloalkylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected independently from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6

carbon atom(s), and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s);
(l') 6- to 10-membered aryl, 6- to 10-membered arylalkyl, 6- to 10-membered aryloxyalkyl, 6- to 10-membered arylcarbonyl, 6- to 10-membered arylsulfonyl, 6- to 10-membered arylsulfinyl, 5- to 10-membered heteroaryl, 5- to 10-membered heteroarylalkyl, 5- to 10-membered heteroaryloxyalkyl, 5- to 10-membered heteroarylcarbonyl, 5- to 10-membered heteroarylsulfonyl, and 5- to 10-membered heteroarylsulfinyl, wherein each group may further be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkylthio with 1 to 6 carbon atom(s);
(m') two substituents are combined together with nitrogen atom to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, wherein the nitrogen-containing saturated heterocycle may be substituted on any carbon or nitrogen atom by halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, where the substituent may be kept in chemically stable state,

in case that cycloalkyl, saturated heterocycle in R^2, the nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3, and the nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with L^2 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently from the group consisting of: halogen; hydroxy; oxo; substituted or unsubstituted alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, alkoxy or alkylcarbonyl may be substituted with one or more group(s) selected independently from the above (a') to (c'); substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted

aryloxy, substituted or unsubstituted a heteroaryl and substituted or unsubstituted heteroaryloxy, wherein the aryl, aryloxy, heteroaryl or heteroaryloxy may be substituted with one or more group(s) selected independently from the above (g') to (j'); substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted carbamoyl and substituted or unsubstituted sulfamoyl, wherein the amino, carbamoyl or sulfamoyl may be substituted with one or two group(s) selected independently from the above (k') to (m'); and

in case that aryl and heteroaryl in R^2 is substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected independently from the above (g') to (j').

6. The adenine compound any one of claim 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, or substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl; or R^2 and R^3 are combined together to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur;

said alkyl is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

said saturated heterocycle, cycloalkyl and nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3 are optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, oxo, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered arylalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxyalkyl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxyalkyl, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that said aryl, aryloxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl and heteroaryloxyalkyl are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted amino; and in case that said amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6

carbon atom(s).

7. The adenine compound according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen; alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from halogen, cyano, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted aryloxy and substituted or unsubstituted amino;

in case that aryl and aryloxy are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino;

in case that amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

8. The adenine compound any one of claim 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^2 and R^3 are independently hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or an amino group optionally substituted with the same or

different one or two C_{1-6} alkyl(s).

9. The adenine compound according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^2 is substituted or unsubstituted 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 0 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur, substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, or substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl;

R^3 is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that saturated heterocycle, cycloalkyl, aryl and heteroaryl are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino

in case that amino is substituted, it may be substituted with the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said amino are combined together to form 4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

10. The adenine compound according to any one of claims 1 to 5 or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 and R^3 are combined together to form 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur;

wherein said nitrogen-containing saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen; hydroxy; oxo; alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms wherein said alkyl, alkoxy and alkylcarbonyl is optionally substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from halogen, cyano, hydroxy, alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl, substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy, substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s); substituted or unsubstituted 3- to 8-membered cycloalkyl; substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryl; substituted or unsubstituted 6- to 10-membered aryloxy; substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryl; substituted or unsubstituted 5- to 10-membered heteroaryloxy; substituted or unsubstituted amino, and carbamoyl optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s);

in case that aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy are substituted, each group may be substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s) and substituted or unsubstituted amino;

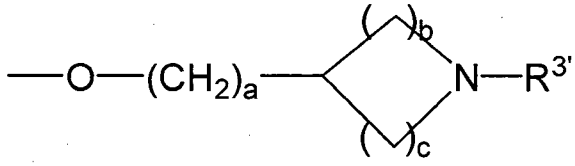
in case that amino is substituted, it may be substituted with one or more group(s) selected from the same or different one or two group(s) selected from alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms and alkylsulfonyl with 1 to 6 carbon atom(s), or two substituents on said substituted amino are combined together to form

4- to 8-membered saturated heterocycle with 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur wherein said saturated heterocycle is optionally substituted with one or more group(s) selected from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s), alkylcarbonyl with 2 to 6 carbon atoms, and amino optionally substituted with the same or different one or two alkyl(s) with 1 to 6 carbon atom(s).

11. The adenine compound according to claim 5 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the nitrogen-containing saturated heterocycle formed by combining R^2 with R^3 is substituted or unsubstituted azetidine, substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted pyrrolidine or substituted or unsubstituted 1,4-perhydrodiazepine.

12. The adenine compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s); any carbon atom on R^2 and L^2 are combined together to form optionally substituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle containing 1 to 4 heteroatom(s) selected from 1 to 3 nitrogen(s), 0 to 1 oxygen and 0 to 1 sulfur.

13. The adenine compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $-L^2-NR^2R^3$ in the formula (1) is represented by the formula:



in which a is an integer of 0 to 2, b is an integer of 0 to 2, c is an integer of 1 to 4, with the proviso that the sum of b and c is 2 to 4, and $R^{3'}$ is hydrogen or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s).

14. The adenine compound according to any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $-L^2-$ in the formula (1) is a single bond or divalent group of the formula: $-(O)_p-(CH_2)_n-$ wherein p is 0 or 1, n is an integer of 0 to 6 when p is 0 or an integer of 2 to 6 when p is 1.

15. The adenine compound according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 in the formula (1) is alkylene with 1 to 6 carbon atom(s) or divalent group of the formula: $-(CH_2)_{n'}-(O)_{p'}-$ wherein p' is 0 or 1; n' is an integer of 1 to 6 when p' is 0 or an integer of 2 to 6 when p' is 1.

16. The adenine compound according to claim 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 is alkylene with 1 to 3 carbons;
L^2 is methylene or divalent group of the formula: $-O-(CH_2)_n-$ wherein n is an integer of 2 to 4.

17. The adenine compound according to any one of claims 1 to 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X in the formula (1) is a single bond, NH, oxygen or sulphur; R^1 is alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with a substituent selected from haloalkyl with 1 to 4 carbon atom(s), alkoxy with 1 to 4 carbons, 3- to 6-membered cycloalkyl, 6- to 10-membered aryl and 5- to 10-membered heteroaryl wherein said cycloalkyl, aryl and heteroaryl is optionally substitued with one to four group(s) selected

from halogen, hydroxy, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), and alkoxy with 1 to 6 carbon atom(s).

18. The adenine compound according to claim 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X in the formula (1) is NH or oxygen.

19. The adenine compound according to any one of claims 1 to 5, 17 to 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is pyridine ring; L^1 is alkylene with 1 to 3 carbons; L^2 is single bond; R^2 is hydrogen, alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino; R^3 is alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino; or R^2 and R^3 are combined together to form piperazine ring optionally substituted with alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), 1,4-perhydrodiazepine ring optionally substituted with alkyl with 1 to 6 carbon atom(s), or saturated nitrogen-containing heterocycle selected from pyrrolidine ring, piperidine ring, morpholine ring, thiomorpholine ring and azetidine ring, wherein said saturated nitrogen-containing heterocycle is substituted with amino, alkylamino, dialkylamino, or alkyl with 1 to 6 carbon atom(s) substituted with amino, alkylamino or dialkylamino.

20. The adenine compound according to claim 1, which is selected from the following compounds:

6-amino-2-butoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-

dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-[4-(4-dimethylamminiopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylamminiopyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-(4-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
N-{1-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide;
1-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-carboxylic acid amide;
6-amino-2-butoxy-9-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-phenoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-{4-[(diisopropylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-{4-[(cyclohexylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-cyclohexylaminomethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-

dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-{4-[(methylphenylamino)methyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(benzylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-propoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-cyclopropylmethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl}benzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-dimethylamminiopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(3-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-

dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(3-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[4-(4-aminopiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(2-dimethylaminoethoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-dimethylamminiopropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-ylmethyl)-7,9-

dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylamminiopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-{6-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylamminiopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[6-(4-dimethylamminiobutoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[5-chloro-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butylamino-9-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-nitrobenzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[3-amino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl]-2-butylamino-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-ethoxy-9-(3-methoxy-4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-diethylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-diisopropylaminomethylbenzyl)-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(4-piperidin-1-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-(4-thiomorpholine-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-[4-(4-methylpiperazin-1-ylmethylbenzyl)]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butyl-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butyl-9-(4-morpholin-4-ylmethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butyl-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[3-(4-dimethylamminiomethylphenoxy)propyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(5-dimethylamminiomethylfuran-2-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[bis(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[bis(2-hydroxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-{[(2,3-dihydroxypropyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-{[(2-dimethylamminioethyl)methylamino]methyl}benzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-(4-dimethylamminiomethylbenzyl)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-[4-(3-hydroxyazetidine-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-(4-{[bis(2-diethylamminioethyl)amino]methyl}benzyl)-2-butoxy-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butoxy-9-{4-[4-(2-dimethylaminoacetyl)piperazin-1-ylmethyl]benzyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

2-{4-[4-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl)benzyl]piperazin-1-yl}-N,N-dimethylacetamide;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[4-(4-methoxypiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{4-[(butylmethylamino)methyl]benzyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

4-({4-[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzyl}methylamino)butyronitrile;

N-(1-{4-[6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide;

6-amino-9-(4-{[ethyl(tetrahydropyran-4-yl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-

methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[4-(4-cyclopentylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-(4-{[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]methyl}benzyl)-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-{6-[(2-dimethylamminioethyl)methylamino]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[5-chloro-6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-(6-{2-[(2-hydroxyethyl)methylamino]ethoxy}pyridin-3-ylmethyl)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-[6-(2-dimethylamminio-1-dimethylamminiomethylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(2-piperidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[6-(3-dimethylamminio-2,2-dimethylpropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-3-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl}-2-ethoxy-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-ethoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-ethoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-butylamino-9-[6-(3-dimethylamminiopropoxy)pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-4-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(2-dimethylaminoethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamminiopropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(3-dimethylamminio-2,2-dimethylpropoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-{5-chloro-6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[5-chloro-6-(1-methylpiperidine-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-morpholin-4-yl-propyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(3-dimethylaminopropyl)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpiperidine-2-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(1-ethylpiperidine-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;

6-amino-9-[6-(1-isopropylpyrrolidin-3-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-

methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-{6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-butoxy-9-{6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]pyridin-3-ylmethyl}-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9-[6-(1-propylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-7,9-dihydropurin-8-one;
6-amino-9-[6-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-7,9-dihydropurin-8-one,
or a pharmaceutical acceptable salt thereof.

21. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. TLR7 activating agent comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. An immune-response modifier comprising as an active ingredient the adenine compound according to any one of claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

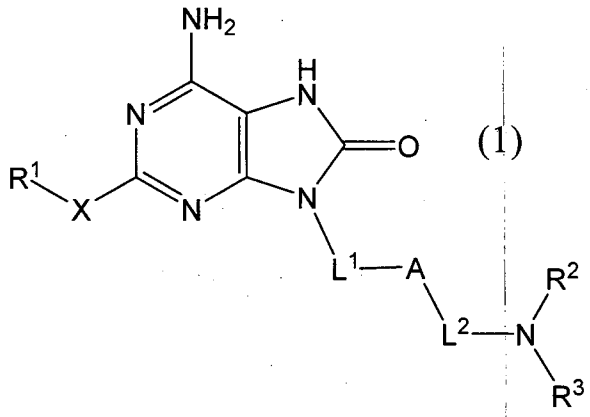
24. A therapeutic or prophylactic agent for allergic diseases, viral diseases or cancer, which comprises as an active ingredient the adenine compound according to any one of claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A therapeutic or prophylactic agent for asthma, COPD, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, cancer, hepatitis B,

hepatitis C, HIV, HPV, bacterial infectious disease or dermatitis, which comprises as an active ingredient the adenine compound according to any one of claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

ABSTRACT

A novel adenine compound represented by the formula (1):



(1)

wherein A represents an (un)substituted aromatic carbocycle or (un)substituted aromatic heterocycle; L^1 and L^2 each independently represents straighted or branched alkylene, etc.; R^1 represents halogen, (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, (un)substituted alkynyl, (un)substituted cycloalkyl, (un)substituted aryl, or (un)substituted heteroaryl; R^2 and R^3 each independently represents hydrogen, or (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, (un)substituted alkynyl, (un)substituted cycloalkyl, (un)substituted saturated heterocycle, (un)substituted aryl, or (un)substituted heteroaryl, or R^2 combines together with L^2 or R^3 to form (un)substituted 4- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocycle; X is oxygen, sulfur, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO wherein R^7 is hydrogen or alkyl, or a single bond; provided that X is a single bond when R^1 is halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound and salt are useful as a medicine.

Descripción

NUEVO COMPUESTO DE ADENINA

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto nuevo de adenina que posee un anillo aromático, útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedad alérgica, enfermedad viral o cáncer, etc.

Arte previo

[0002]

En el caso de que sustancias extrañas incluyendo las bacterias, virus o parásitos invadan organismos vivientes, existen los sistemas inmunes con el fin de excluir dichas sustancias. En sistemas inmunes adquiridos, el procesamiento de antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos tales como células dendíticas (DCs) se realiza cuando las sustancias extrañas invaden, y las células Th naive experimentan un proceso de diferenciación funcional a través de las interacciones de las células DCs/Th en células Th1 o Th2 las cuales tienen un papel central en la respuesta inmune en un organismo. Se informó que las enfermedades inmunes se desarrollan por deflexión en un sentido del inmuno-balance de las células Th1 o Th2 en este proceso.

Específicamente, en pacientes con enfermedades alérgicas se segrega una cantidad en exceso de citoquina tal como interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5) segregada por las células Th2, y se puede esperar que el compuesto que inhibe la respuesta inmune de las células Th2 sea un agente terapéutico para la enfermedad alérgica.

También, se puede esperar que el compuesto que mejora la respuesta inmune de las células Th1 sea un agente terapéutico o preventivo para la enfermedad viral o cáncer.

[0003]

Mientras tanto, hasta recientemente se creía que el sistema inmune natural era causado por fagocitosis no específica, pero se probó que existe el receptor tipo Toll (TLR) y que las partes principales de la activación natural de inmunidad se realizan a través del TLR. Además, se puede esperar que un ligando del TLR posea una función como un agente que controla la diferenciación Th1/Th2 y que sea útil para el tratamiento o prevención de enfermedades inmunes en las que TLR reconoce un ligando que induce una citoquina inflamatoria como IL-12, TNF, e iL-12 experimenta un proceso de diferenciación e induce la célula T naive a Célula Th1. En realidad, se sabe que la célula Th2 predomina en pacientes con asma, dermatitis atópica, etc., y se realizan ensayos clínicos orientados al asma para el ADN (CpGADN) obtenido de microorganismos, agonista TLR9. Adicionalmente, se sabe que el agonista TLR7/8, derivado de la imidazoquinolina (ver Documento Patente 1) también muestra una actividad inhibidora con respecto a la producción de la citoquina Th2 interleuquina-4 (IL-4) e interleuquina-5 (IL-5), y en realidad es útil para enfermedades alérgicas en modelos animales experimentales.

Mientras tanto, los compuestos descriptos en, por ejemplo, Documentos Patentes 2 a 4 se conocen como compuestos con estructuras de adenina que son efectivos

para enfermedades inmunes tales como enfermedades virales y enfermedades alérgicas.

Documento Patente 1: Patente estadounidense No. 4689338

Documento Patente 2: WO98/01448

Documento Patente 3: WO99/28321

Documento Patente 4: WO04/029054

Revelación de la invención

Problemas a ser Resueltos por la Invención

[0004]

Los problemas a ser resueltos por la invención están dirigidos a suministrar un activador del TLR, más particularmente un compuesto nuevo de adenina que se active como un activador del TLR7, y un modificador de la respuesta inmune que comprenda al mismo como principio activo, por ejemplo, un agente terapéutico o preventivo para una enfermedad alérgica como asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica, enfermedad viral tal como hepatitis B, hepatitis C, VIH o VPH, enfermedad infecciosa bacteriana, cáncer o dermatitis, etc.

Medios de Solución de Problemas

[0005]

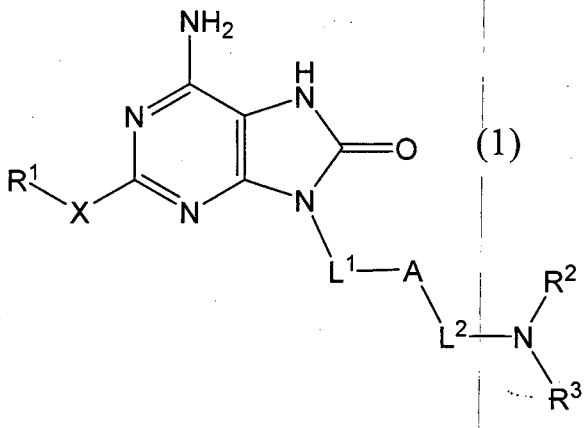
Los presentes inventores hallaron el compuesto nuevo de adenina de la presente invención de acuerdo con su estudio intensivo con el fin de obtener un agente terapéutico o preventivo para enfermedades inmunes tales como enfermedad alérgica, enfermedad viral o cáncer con una acción excelente activadora del TLR. En otras

palabras, los compuestos de la presente invención son efectivos como un agente terapéutico o preventivo para la enfermedad alérgica, enfermedad viral, o cáncer, etc.

La presente invención se ha logrado sobre la base del conocimiento anterior. Específicamente, la presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

[1] Un compuesto de adenina de la fórmula (1):

[Fórmula química 1]



(1)

donde

A es carbociclo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclo aromático sustituido o no sustituido;

L^1 es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada;

L^2 es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino;

en el caso de que L^2 sea una única unión, $-NR^2R^3$ no es amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, piperidino no sustituido o morfolino no sustituido;

cualquiera de uno a tres del/de los grupo(s) metileno en el alquileno en L^2 puede reemplazarse por oxígeno, azufre, SO, SO_2, carbonilo, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2,

SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ donde R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo;

y uno a tres del/de los grupo(s) metileno en el alquileno en L^1 puede reemplazarse por oxígeno;

R^1 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo saturado sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^2 puede combinarse junto con L^2 o R^3 para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido; y

X es oxígeno, azufre, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO donde R^7 es hidrógeno o alquilo, o una única unión; siempre que cuando R^1 es halógeno, entonces X es una única unión,

o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[2] El compuesto de adenina conforme a [1] o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, donde L^2 en la fórmula (1) es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada, en la cual cualquiera de uno a tres del/de los grupo(s) metileno en dicho alquileno puede reemplazarse por oxígeno, azufre, SO, SO_2, carbonilo, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$,

NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ donde R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo.

[3] El compuesto de adenina conforme a [1] o [2] donde A en la fórmula (1) es anillo de benceno sustituido o no sustituido, o heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

en el caso de que A sea sustituido, se sustituye con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo formado por: halógeno, hidroxi, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono,
o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[4] El compuesto de adenina conforme a [3], donde el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros es piridina, furano o tiofeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[5] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [4] o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, donde en el caso de que alquilo, alquenilo o alquinilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (a) a (c):

(a) halógeno, hidroxi, carboxi, mercapto, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono y haloalcoxi con

1 a 6 átomos de carbono;

(b) alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarboniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(c) cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (d), (e) y (f); arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes

ítems (g), (h), (i) y (j); y amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que cicloalquilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (d), (e) y (f):

(d) halógeno, hidroxi, carboxi, mercapto, oxo, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(e) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(f) arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes

ítems (g), (h), (i) y (j); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que arilo y heteroarilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g), (h), (i) y (j):

(g) halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(h) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(i) cicloalquilo de 3 a 8 miembros y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados

independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(j) amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que amino, carbamoílo y sulfamoílo en (c), (f) y (j) sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) seleccionados independientemente de los siguientes ítems (k), (l) y (m):

(k) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 miembros, y cicloalcoxicarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 miembros, y cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono;

(l) arilo de 6 a 10 miembros, arilcarbonilo de 6 a 10 miembros, ariloxicarbonilo de 6 a 10 miembros,

arilsulfonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfinilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilcarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxicarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroarilsulfonilo de 5 a 10 miembros, y heteroarilsulfinilo de 5 a 10 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con halógeno, hidroxi, mercapto, carboxi, ciano, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono o alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono;

(m) se combinan dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, donde el heterociclo saturado que contiene nitrógeno puede sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno por halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono o alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, donde el sustituyente puede mantenerse en estado químicamente estable,

en el caso de que alquilo, alquenilo y alquinilo en R^2 y R^3 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los siguientes ítems (a') a (c'):

(a') halógeno, hidroxi, mercapto, haloalquilo con 1 a 4 átomo(s) de carbono y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, ciano;

(b') alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarboniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, y cicloalquiloxi de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(c') arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de los siguientes ítems (g') a (j'); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de los siguientes ítems (k') a (m');

en el caso de que arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi en el ítem (c') anterior sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g') a (j'):

(g') halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(h') alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) independientemente seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(i') cicloalquilo de 3 a 8 miembros y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) independientemente seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, oxo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono;

(j') amino, carbamoílo, sulfamoílo, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k') a (m');

en el caso de que amino, carbamoílo y sulfamoílo en el ítem anterior (c') y (j') sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k'), (l') y (m'):

(k') alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos

de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalcoxicarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(l') arilo de 6 a 10 miembros, arilalquilo de 6 a 10 miembros, ariloxialquilo de 6 a 10 miembros, arilcarbonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfinilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxialquilo de 5 a 10 miembros, heteroarilcarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroarilsulfonilo de 5 a 10 miembros, y heteroarilsulfinilo de 5 a 10 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono;

(m') se combinan dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, donde el heterociclo saturado

que contiene nitrógeno puede sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno por halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, donde el sustituyente puede mantenerse en estado químicamente estable,

en el caso de que el cicloalquilo, heterociclo saturado en R^2, el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3, y el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con L^2 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo formado por: halógeno; hidroxi; oxo; alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo sustituido o no sustituido con 2 a 6 átomos de carbono, donde alquilo, alcoxi o alquilcarbonilo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (a') a (c'); arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido y heteroariloxi sustituido o no sustituido, donde el arilo, ariloxi, heteroarilo o heteroariloxi puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (g') a (j'); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde el amino, carbamoílo o sulfamoílo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems

anteriores (k') a (m'); y

en el caso de que arilo y heteroarilo en R^2 sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (g') a (j').

[6] El compuesto de adenina conforme a [5] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono, heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; o R^2 y R^3 se combinan para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre;

dicho alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

dicho heterociclo saturado, cicloalquilo y heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3 son opcionalmente sustituidos

220

con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, oxo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilalquilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxalquiloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxialquilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que dicho arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo y heteroariloxialquilo sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, amino sustituido o no sustituido; y en el caso de que dicho amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0

a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

[7] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que arilo y ariloxi sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0

a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

[8] El compuesto de adenina conforme a [7] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, o alquilo con 1 a 6 átomo(s) de carbono opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) C_{1-6} iguales o diferentes.

[9] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde R^2 es heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R^3 es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que heterociclo saturado, cicloalquilo, arilo y heteroarilo sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o

no sustituido

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

[10] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde R^2 y R^3 se combinan para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre;

donde dicho heterociclo saturado que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno; hidroxi; oxo; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono donde dicho alquilo, alcoxi y alquilcarbonilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi con 1

a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo

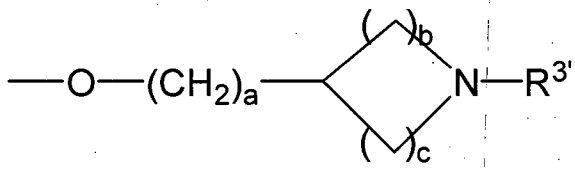
saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

[11] El compuesto de adenina conforme a [5] o [10], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3 es azetidina sustituida o no sustituida, morfolina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, piperazina sustituida o no sustituida, pirrolidina sustituida o no sustituida o 1,4-perhidrodiazepina sustituida o no sustituida.

[12] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde R^3 es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; cualquier átomo de carbono en R^2 y L^2 se combinan para formar un heterociclo saturado opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre.

[13] El compuesto de adenina conforme a [12], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde $-L^2-NR^2R^3$ en la fórmula (1) está representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]



en la cual a es un número entero de 0 a 2, b es un número entero de 0 a 2, c es un número entero de 1 a 4, con la condición de que la suma de b y c sea 2 a 4, y $R^{3'}$ es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

[14] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [11], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde $-L^2-$ en la fórmula (1) es una única unión o grupo divalente de la fórmula: $-(O)_p-(CH_2)_n-$ donde p es 0 o 1, n es un número entero de 0 a 6 cuando p es 0 o un número entero de 2 a 6 cuando p es 1.

[15] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [14], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde L^1 en la fórmula (1) es alquileno con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo divalente de la fórmula: $-(CH_2)_{n'}-(O)_{p'}-$ donde p' es 0 o 1; n' es un número entero de 1 a 6 cuando p' es 0 o un número entero de 2 a 6 cuando p' es 1.

[16] El compuesto de adenina conforme a [15], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde L^1 es alquileno con 1 a 3 carbonos;

L^2 es metileno o un grupo divalente de la fórmula: $-O-(CH_2)_n-$ donde n es un número entero de 2 a 4.

[17] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [16], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde X en la fórmula (1) es una única unión, NH, oxígeno o azufre; R^1 es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 6 átomos de

carbono sustituidos con un sustituyente seleccionado de haloalquilo con 1 a 4 átomo(s) de carbono, alcoxi con 1 a 4 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros donde dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono.

[18] El compuesto de adenina conforme a [17] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde X en la fórmula (1) es NH u oxígeno.

[19] El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [5] o [17] a [18], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde A es anillo piridina; L^1 es alquileno con 1 a 3 carbonos; L^2 es única unión; R^2 es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con amino, alquilamino o dialquilamino; R^3 es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con amino, alquilamino o dialquilamino; o R^2 y R^3 se combinan para formar un anillo piperazina opcionalmente sustituido con alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, anillo 1,4-perhidrodiazepina opcionalmente sustituido con alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o heterociclo saturado que contiene nitrógeno seleccionado(s) del anillo pirrolidina, anillo piperidina, anillo morfolina, anillo tiomorfolina y anillo azetidina, donde dicho heterociclo saturado que contiene nitrógeno sea sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino, o alquilo con 1 a 6 átomo(s) de carbono sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino.

[20] El compuesto de adenina conforme a [1], el cual es seleccionado de los siguientes compuestos:

6-amino-2-butoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

N-{1-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperidin-4-il}acetamida;

1-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperidin-4-ácido carboxílico amida;

6-amino-2-butoxi-9-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(diisopropilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-{[(2-metoxietil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(ciclohexilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-ciclohexilaminometilbencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-{4-[(metilfenilamino)metil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(bencilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-propoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-ciclopropilmetoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[(2-metoxietil)metilamino]metil}bencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(3-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(3-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-aminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(2-dimetilaminoetoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilaminopropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-

ona;

6-amino-2-etoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-{6-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetilaminobutoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrobencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[3-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-2-butilamino-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dietilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-diisopropilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-tiomorfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetilbencil)]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-

dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[3-(4-dimetilaminometilfenoxi)propil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(5-dimetilaminometilfurano-2-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-metoxietil)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-hidroxietil)amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[(2,3-dihidroxipropil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[(2-dimetilaminoetil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-hidroxiazetidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-dietilaminoetil)amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{4-[4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilmetil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

2-{4-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(butilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

4-({4-[6-amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}metilamino)butironitrilo;

N-(1-{4-[6-amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;

6-amino-9-(4-{[etil(tetrahidropiran-4-il)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(6-{2-[(2-hidroxietil)metilamino]etoxi}piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(2-dimetilamino-1-dimetilaminometiletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil}-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-

ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{5-cloro-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-morfolin-4-il-propil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-2-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-etilpiperidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-propilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[21] Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [20], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[22] Un agente activador del TLR7 que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [20], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[23] Un modificador de la respuesta inmune que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [20], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[24] Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades virales o cáncer, el cual comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [20], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[25] Un agente terapéutico o profiláctico para el asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, enfermedad infecciosa bacteriana o dermatitis, que

comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos [1] a [20], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[0006]

La presente invención permite suministrar compuestos de adenina útiles y nuevos como agente terapéutico o preventivo para enfermedad alérgica, enfermedad viral o cáncer, etc.

MEJOR MODO PARA REALIZAR LA INVENCIÓN

[0007]

Las realizaciones de la presente invención se explican en detalle más abajo.

El término "halógeno" como se utiliza en la presente incluye flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo" incluye alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 12 átomo(s) de carbono, particularmente, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 1, 1-dimetiletilo, pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 2, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1, 1-dimetilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3, 3-dimetilbutilo, 2, 2-dimetilbutilo, 1, 1-dimetilbutilo, 1, 2-dimetilbutilo, heptilo, 1-metilhexilo, 1-etilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, etc. El preferido es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alquilo con 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquenilo" incluye alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 10 átomos de carbono,

DUN.
NOV

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-97906

2/2

particularmente, etenilo, propenilo, 1-metiletenilo, butenilo, 2-metilpropenilo, 1-metilpropenilo, pentenilo, 3-metilbutenilo, 2-metilbutenilo, 1-etilpropenilo, hexenilo, 4-metilpentenilo, 3-metilpentenilo, 2-metilpentenilo, 1-metilpentenilo, 3, 3-dimetilbutenilo, 1, 2-dimetilbutenilo, heptenilo, 1-metilhexenilo, 1-etilpentenilo, octenilo, 1-metilheptenilo, 2-etilhexenilo, nonenilo, decenilo, etc. El preferido es alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono.

El término "alquinilo" incluye alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, particularmente, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, 3-metilbutinilo, hexinilo, 4-metilpentinilo, 3-metilpentinilo, 3, 3-dimetilbutinilo, heptinilo, octinilo, 3-metilheptinilo, 3-etilhexinilo, nonilo, o decinil, etc. El preferido es alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono.

[0008]

El término "cicloalquilo" incluye cicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros, particularmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptil o ciclooctilo. El preferido es cicloalquilo de 4 a 6 miembros.

El término "cicloalcoxi" incluye cicloalcoxi monocíclico de 3 a 8 miembros, particularmente, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi.

[0009]

El término "arilo" incluye arilo de 6 a 10 miembros, particularmente, fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo. El preferido es fenilo.

El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 2 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, particularmente, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, etc. Los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo de carbono o nitrógeno donde puedan mantenerse en estado químicamente estable sin limitación alguna para posiciones de unión. El preferido es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El término "heterociclo saturado" incluye heterociclo saturado monocíclico bicíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, particularmente, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinil (homopiperazinil), morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1, 1-dioxotiomorfolinilo, tetrahidrofuranoilo, etc. Los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo de carbono o nitrógeno donde puedan mantenerse en estado químicamente estable sin limitación alguna para posiciones de unión. El preferido es heterociclo saturado monocíclico de 4 a 8 miembros, más preferentemente, heterociclo saturado de 4 a 6 miembros.

241

[0010]

El término "alquileno" incluye alquileno de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 12 átomo(s) de carbono, particularmente, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, 1-metilmetileno, 1-etilmetileno, 1-propilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2-metiltetrametileno, o 3-metilpentametileno, etc. El preferido es alquileno de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomo(s) de carbono, más preferentemente, con 1 a 8 átomo(s) de carbono, más preferentemente, con 1 a 6 átomos de carbono.

Los sustituyentes del alquileno sustituido incluyen hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino.

[0011]

El término "haloalquilo" incluye alquilo sustituido con 1 a 5 de halógeno(s) iguales o diferentes, particularmente, trifluorometilo, 2, 2, 2-trifluoroetilo, 2, 2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutoxi, pentafluoroetilo, etc.

El término "alcoxi" incluye alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomo(s) de carbono, particularmente, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 2-metilpropoxi, 1-metilpropoxi, 1, 1-dimetiletoxi, pentoxi, 3-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 2, 2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, 1, 1-dimetilpropoxi, hexiloxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 1-metilpentiloxi, 3, 3-dimetilbutoxi, 2, 2-dimetilbutoxi, 1, 1-dimetilbutoxi, 1, 2-dimetilbutoxi,

heptiloxi, 1-metilhexiloxi, 1-etilpentiloxi, octiloxi, 1-metilheptiloxi, 2-etilhexiloxi, noniloxi, deciloxi, etc. El preferido es alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alcoxi con 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "haloalcoxi" incluye alcoxi sustituido con 1 a 5 de halógeno(s) iguales o diferentes, particularmente, trifluorometoxi, 2, 2, 2-trifluoroetoxi, 2, 2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, pentafluoroetoxi, etc.

[0012]

El término "alquil" en "alquiltio", "alquilcarbonilo", "alquilcarboniloxi", "alquilsulfonilo", "alquilsulfinilo", "alquilamino", "dialquilamino", "alquilcarbamoílo", "dialquilcarbamoílo", "alquilsulfamoílo" y "dialquilsulfamoílo" incluye los mismos grupos alquilos definido más arriba.

El término "alquiltio" incluye alquiltio de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomo(s) de carbono, particularmente, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alquiltio con 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquilcarbonilo" particularmente incluye alquilcarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 11 átomo(s) de carbono, preferentemente, con 2 a 6 átomo(s) de carbono, más preferentemente, con 2 a 5 átomo(s) de carbono.

El término "alquilcarboniloxi" incluye alquilcarboniloxi de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 11 átomos de carbono, más preferentemente, con 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, con 2 a 5

átomos de carbono.

El término "alquilsulfonilo" incluye alquilsulfonilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomo(s) de carbono, más preferentemente, con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, con 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquilsulfinilo" incluye alquilsulfinilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomo(s) de carbono, más preferentemente, con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, con 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquilamino" incluye amino sustituido con un grupo alquilo que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono. El término "dialquilamino" incluye amino sustituido con dos grupo(s) alquilo diferentes o iguales que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquilcarbamoílo" incluye carbamoílo sustituido con un grupo alquilo que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono. El término "dialquilcarbamoílo" incluye carbamoílo sustituido con dos grupo(s) alquilo diferentes o iguales que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono.

El término "alquilsulfamoílo" incluye sulfamoílo sustituido con un grupo alquilo que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más

preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono. El término "dialquilsulfamoílo" incluye sulfamoílo sustituido con dos grupo(s) alquilo diferentes o iguales que posee 1 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, 1 a 4 átomo(s) de carbono.

[0013]

El término "alcoxi" en "alcoxicarbonilo" incluye lo mismo que el grupo alcoxi de acuerdo a lo definido más abajo. Específicamente, "alcoxicarbonilo" incluye alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 11 átomos de carbono, preferentemente, con 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, con 2 a 5 átomos de carbono.

[0014]

El término "cicloalquilo" en "cicloalquilcarbonilo", "cicloalquilsulfonilo" y "cicloalquilsulfinilo" incluye lo mismo que el grupo cicloalquilo de acuerdo a lo definido más abajo.

El término "cicloalquilcarbonilo" particularmente incluye cicloalquilcarbonilo monocíclico de 3 a 8 miembros, preferentemente, cicloalquilcarbonilo monocíclico de 4 a 6 miembros.

El término "cicloalquilsulfonilo" particularmente incluye cicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 8 miembros, preferentemente, cicloalquilsulfonilo monocíclico de 4 a 6 miembros.

El término "cicloalquilsulfinilo" particularmente incluye cicloalquilsulfinilo monocíclico de 3 a 8 miembros, preferentemente, cicloalquilsulfinilo monocíclico de 4 a 6 miembros.

El término "cicloalcoxi" en "cicloalcoxicarbonilo" incluye lo mismo que el grupo cicloalcoxi de acuerdo a lo definido más abajo. Particularmente, "cicloalcoxicarbonilo" incluye cicloalcoxicarbonilo monocílico de 3 a 8 miembros, preferentemente, cicloalcoxicarbonilo de 4 a 6 miembros.

[0015]

El término "arilo" en "ariloxi", "arilcarbonilo", "ariloxicarbonilo", "arilosulfonilo", "arilsulfinilo", "arilalquilo" y "ariloxialquilo" incluye lo mismo que el grupo arilo de acuerdo a lo definido más abajo. Particularmente, "ariloxi" incluye fenoxi, 1-naftoxi o 2-naftoxi. Particularmente, "arilcarbonilo" incluye benzoílo, 1-naftaloílo o 2-naftaloílo. Particularmente, "ariloxicarbonilo" incluye fenoxicarbonilo, 1-naftoxicarbonilo o 2-naftoxicarbonilo. Particularmente, "arilsulfonilo" incluye fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo. Particularmente, "arilsulfinilo" incluye fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo. El término "arilalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, particularmente, con 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente, con 1 a 4 átomos de carbono, el cual es sustituido con arilo. El "arilo" incluye fenilo. El "ariloxialquilo" incluye alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, particularmente, con 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente, con 1 a 4 átomos de carbono, el cual es sustituido con el "ariloxi" de acuerdo a lo definido más abajo. El "ariloxi" incluye fenoxi.

El término "heteroarilo" en "heteroariloxi", "heteroarilcarbonilo", "heteroariloxicarbonilo", "heteroarilsulfonilo", "heteroarilsulfinilo", "heteroarilalquilo", y "heteroariloxialquilo" incluye lo mismo que el heteroarilo de acuerdo a lo definido más abajo. Particularmente, "heteroariloxi" incluye pirroliloxi, piridiloxi, piraziniloxi, pirimidiniloxi, piridaziniloxi, furiloxi, tieniloxi. Particularmente, "heteroarilcarbonilo" incluye pirrolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, etc. Particularmente, "heteroariloxicarbonilo" incluye pirroliloxicarbonilo, piridiloxicarbonilo, piraziniloxicarbonilo, pirimidiniloxicarbonilo, piridaziniloxicarbonilo, furiloxicarbonilo, tieniloxicarbonilo. Particularmente, "heteroarilsulfonilo" incluye pirrolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirazinilsulfonilo, pirimidinilsulfonilo, piridazinilsulfonilo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo. Particularmente, "heteroarilsulfinilo" incluye pirrolilsulfinilo, piridilsulfinilo, pirazinilsulfinilo, pirimidinilsulfinilo, piridazinilsulfinilo, furilsulfinilo, tienilsulfinilo. El "heteroarilalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, particularmente, con 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente, con 1 a 4 átomos de carbono, el cual es sustituido con el grupo heteroarilo de acuerdo a lo definido más abajo. El "heteroariloxialquilo" incluye alquilo de cadena lineal o

cadena ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, particularmente, con 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente, con 1 a 4 átomos de carbono, el cual es sustituido con el grupo heteroariloxi de acuerdo a lo definido más abajo. El "heteroarilo" incluye pirrolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tienil.

[0016]

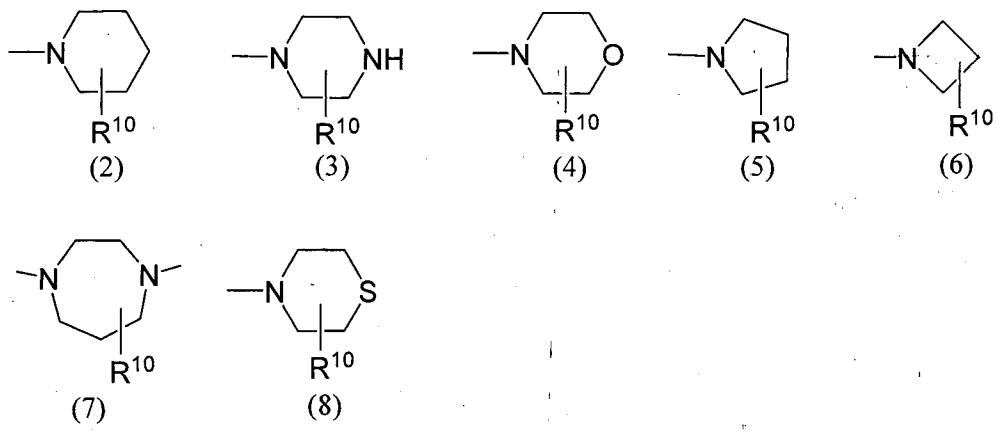
El término "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" utilizado en la presente incluye, preferentemente, heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre.

El "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" formado por la combinación de R^2 con L^2 puede incluir pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o similar.

El "NR^2R^3", donde R^2 se combina junto con R^3 para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno, incluye preferentemente el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de la fórmula (2) a (8):

[0017]

[Fórmula química 2]



donde R^{10} es el sustituyente del heterociclo saturado que contiene nitrógeno de acuerdo a lo definido más abajo, el cual puede unirse a cualquier átomo de carbono e imino.

Preferentemente, R^{10} puede incluir halógeno; hidroxi; oxo; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, donde dicho alquil, alcoxi y alquilcarbonilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 miembros; amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales; alquilcarbonilamino con 2 a 6 átomos de carbono; carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales; fenilo sustituido o no sustituido; fenoxi sustituido o no sustituido, fenil-alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono; fenoxi-alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono; heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 a 6 miembros; heteroariloxi sustituido o no sustituido de 5 a 6 miembros; heteroarilo-alquilo sustituido o no sustituido de 5 a 6 miembros con 1 a 6 átomos de carbono; y heteroariloxi-alquilo sustituido o no sustituido de 5 a 6

miembros con 1 a 6 átomos de carbono. Dichos fenilo, fenoxi sustituido, heteroarilo sustituido y heteroariloxi sustituido pueden ser aquellos sustituidos con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales.

En la fórmula (1), "NR^2R^3" incluye preferentemente los grupos de la fórmula (3) y (7) conforme a lo representado más arriba, cuando el grupo L^2 es una única unión.

[0018]

El carbociclo aromático en A incluye anillo de benceno o anillo de naftaleno sin limitación alguna para la posición de unión. Debido a que dicho anillo A es divalente en la fórmula (1), cualquiera de los dos hidrógenos en el anillo debe incluirse en el enlace.

El heterociclo aromático en A incluye heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre sin limitación alguna para la posición de unión, donde el mismo pueda mantenerse en estado químicamente estable. El heterociclo aromático particularmente incluye furano, tiofeno, pirrol, piridina, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, pirazol, imidazol, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol u oxazol, etc. preferentemente heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros. Debido a que el anillo A es divalente en la fórmula (1), cualquiera de los dos hidrógenos en el anillo debe incluirse en el

enlace.

El carbociclo aromático y heterociclo aromático en A pueden sustituirse con 1 a 3 sustituyente(s) diferentes o iguales, donde el sustituyente incluye halógeno, hidroxi, nitro, alquilo, haloalquil, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo alquilsulfinilo, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s).

En el caso de que L^2 sea alquileno y cualquiera de uno a tres del/de los grupo(s) metileno en dicho alquileno se reemplace por oxígeno, azufre, SO, SO_2, carbonilo, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ donde R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo, no existen límites con respecto al grupo metileno que debe reemplazarse, mientras que el metileno no esté unido a NR^2R^3 y se mantenga en estado químicamente estable. Dicho grupo metileno puede reemplazarse preferentemente con oxígeno, azufre, SO, SO_2, o carbonilo, más preferentemente con oxígeno.

En una realización preferente, los compuestos de la fórmula (1) pueden ser aquellos donde L^1 y L^2 son ambos metileno, o L^1 es metileno y L^2 es el grupo de la fórmula: $-O-(CH_2)_n$ donde n es un número entero de 2 a 4.

En otra realización preferente, los compuestos de la fórmula (1) pueden ser aquellos donde A es piridina; L^1 es metileno; L^2 es el grupo de la fórmula: $-O-(CH_2)_n$ donde n es un número entero de 2 a 4, NR^2R^3 es amino, alquilamino, dialquilamino, o el grupo de cualquiera de los puntos de la fórmula (2) a (8) conforme a lo representado más arriba.

En otra realización preferente, los compuestos de la fórmula (1) pueden ser aquellos donde A es piridina; L^1 es metileno; L^2 es una única unión, NR^2R^3 es el grupo de la fórmula (3) conforme a lo representado más arriba.

[0019]

Como se utiliza en la presente, "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros", al cual se combinan dos sustituyentes de amino sustituido junto con un átomo de nitrógeno, incluye heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, y se puede unir en cualquier posición sin ninguna limitación donde el mismo pueda mantenerse en estado químicamente estable. El átomo de azufre puede sustituirse con 1 o 2 átomos de oxígeno. Los ejemplos apropiados son azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolin-1-óxido, tiomorfolin-1, 1-dióxido, 1,4-perhidrodiazepina, perhidroazepina, imidazolidina, oxazolidina, etc.

[0020]

En la fórmula (1), X es preferentemente oxígeno o una única unión. En el caso de que X sea NR^7, R^7 es preferentemente hidrógeno o alquilo con 1 a 3 átomo(s) de carbono, más preferentemente, hidrógeno o metilo.

En la fórmula (1), R^1 es preferentemente alquilo sustituido o no sustituido de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente, alquilo sustituido o no sustituido de cadena lineal con 1 a 4 átomo(s) de carbono, y particularmente incluye metilo, etilo, propilo, butilo,

pentilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, etc., sustituido o no sustituido.

En el caso de que R^1 sea alquilo sustituido, el sustituyente del alquilo preferentemente incluye halógeno, hidroxi, alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 4 átomo(s) de carbono, alquiltio de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 4 átomo(s) de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, el sustituyente incluye flúor, hidroxi, ciclopropilo o alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 3 átomo(s) de carbono, el cual puede sustituirse con uno o más iguales o diferentes, preferentemente uno a cinco, más preferentemente uno a tres, sustituyente(s). El R^1 particularmente incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metoxietilo, ciclopropilmetilo, 2, 2, 2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4-piridilmetilo, etc.

Los compuestos de adenina de la presente invención están desarrollados para incluir todos los tautómeros, estereoisómeros o isómeros geométricos, y opcionalmente, una mezcla de los mismos dependiendo de los tipos de sustituyentes.

En otras palabras, en el caso de que uno o más átomo(s) asimétrico(s) de carbono exista en el compuesto de la fórmula (1), también pueden existir diastereómeros y enantiómeros, y la presente invención incluye los

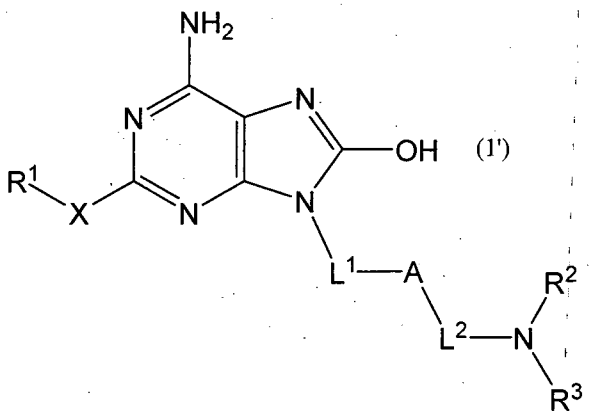
diastereómeros, los enantiómeros, y mezclas y formas aisladas de los mismos.

[0021]

Adicionalmente, el compuesto de adenina de la fórmula (1) y un tautómero del mismo son químicamente equivalentes, y el compuesto de adenina de la presente invención también incluye el tautómero del mismo. Particularmente, el tautómero está en la forma de hidroxi de la fórmula (1'):

[0022]

[Fórmula química 3]



donde R^1, R^2, R^3, A, X, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo.

Una sal aceptable para uso farmacéutico incluye sal de adición de ácido y sal de adición de base. Por ejemplo, la sal de adición de ácido incluye una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidroyoduro, nitrato, fosfato, etc., y una sal de ácido orgánico tal como citrato, oxalato, acetato, formato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, succinato, tartrato, lactato, piruvato, metanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato, etc., y la sal de adición de base incluye una sal de base inorgánica tal

como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, etc., y una sal de base orgánica tal como sal de trietil amonio, sal de trietanol amonio, sal de piridinio, sal de diisopropil amonio, etc., y adicionalmente, sal de aminoácido tal como aminoácido básico o acídico incluyendo arginina, ácido aspártico y ácido glutámico. El compuesto de la fórmula (1) puede ser un hidrato, o un solvato tal como etanolato.

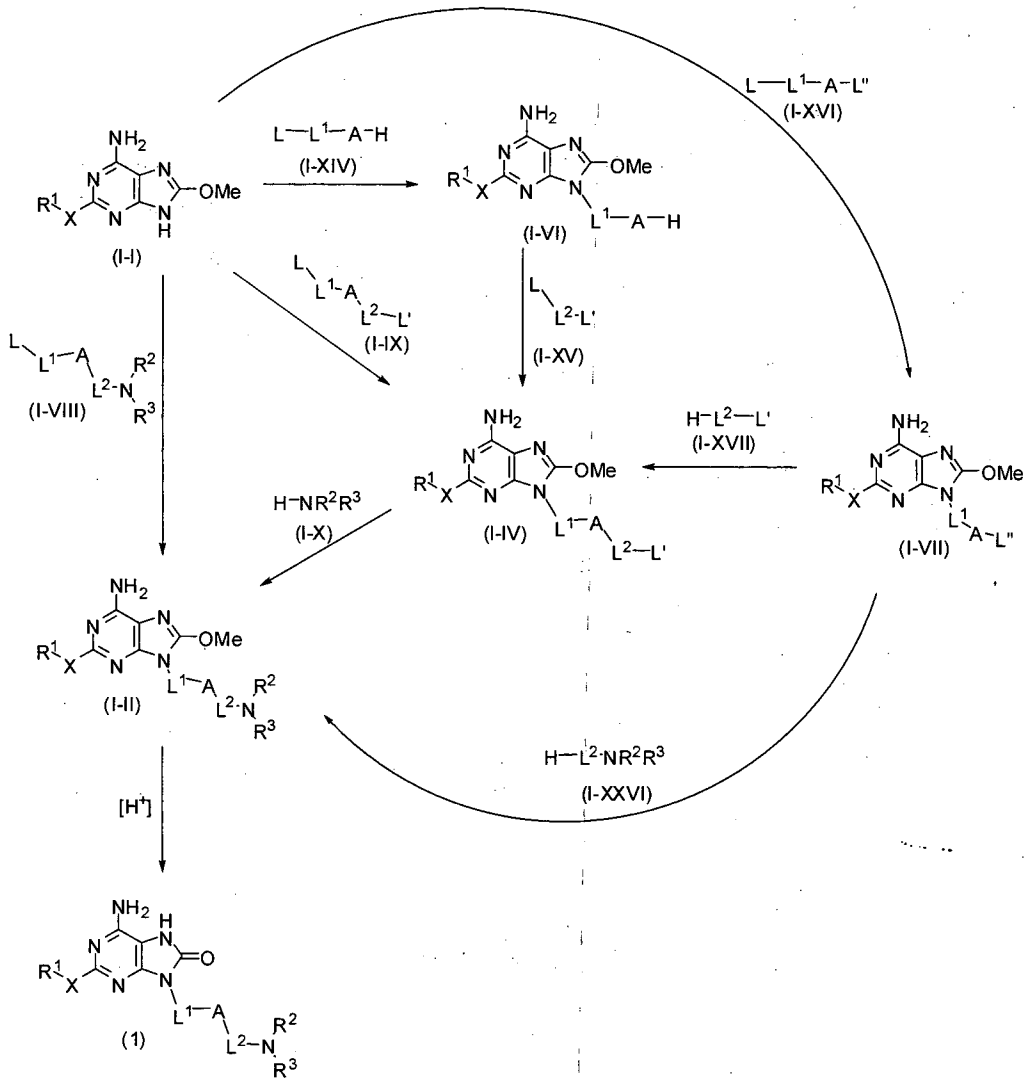
[0023]

El compuesto de la fórmula general (1) puede prepararse a través de los siguientes métodos. Los compuestos iniciales que no se describen más abajo pueden prepararse conforme a los siguientes métodos o métodos conocidos o aquellos similares a los mismos.

[0024]

Método de preparación 1

[Fórmula química 4]



En el Esquema anterior, L, L' y L" son grupos salientes los cuales pueden ser iguales o diferentes entre ellos; A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo.

En el caso de que el compuesto o el producto intermedio del mismo de la presente invención posea un grupo funcional tal como amino, carboxi, hidroxi u oxo, se puede aplicar una técnica de protección o desprotección, si es necesario. Un grupo de protección preferente, un método para protección y desprotección se describen particularmente en " Protective Groups in

Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

El compuesto (I-I) puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-VIII) en presencia de una base para producir el compuesto (I-II). Por ejemplo, la base que puede usarse en el mismo incluye carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, hidruro de metal tal como hidruro de sodio, o alcóxido de metal tal como t-butóxido de potasio, etc. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, solvente de hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono , cloroformo o cloruro de metileno, solvente etérico tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

[0025]

El compuesto de fórmula (1) puede obtenerse por medio del tratamiento del compuesto (I-II) bajo una condición ácida. Por ejemplo, el ácido utilizado en el tratamiento con ácido incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, etc. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye agua, o una mezcla de agua y un solvente orgánico. El solvente orgánico incluye

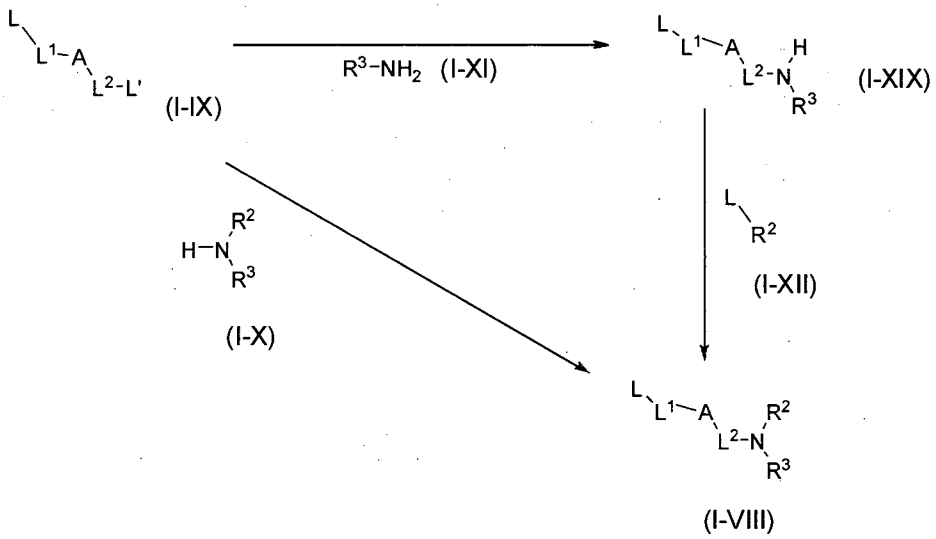
solvente etérico tal como dietil éter o tetrahidrofurano, solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, o solvente alcohólico tal como metanol o etanol, etc. La temperatura de reacción, por ejemplo, se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente. La transformación de metoxi en la posición 8 del anillo de adenina a oxo por medio del tratamiento con ácido no puede realizarse en el paso final sino en cualquiera de los pasos.

[0026]

El compuesto (I-VIII) puede prepararse a través de los siguientes métodos.

[0027]

[Fórmula química 5]



En el Esquema anterior, L, L', A, R^2, R^3, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo.

El compuesto (I-IX) puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-X) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-VIII). Alternativamente, el

compuesto (I-IX) puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-XI) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-XIX), seguido por la reacción con el compuesto (I-XII) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-VIII). El compuesto (I-IX) puede ser conocido en el arte o preparado a partir de cualquier compuesto conocido en una manera conocida por aquellos expertos en el arte.

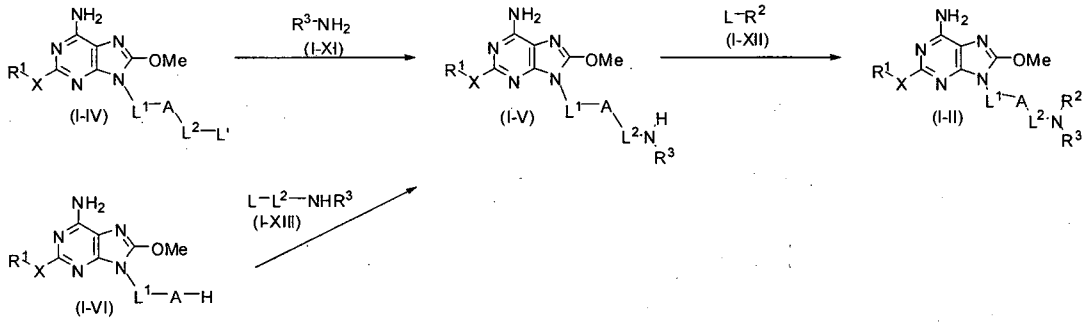
En el paso de preparación partiendo del compuesto (I-I) para lograr el compuesto (I-II), el compuesto (I-I) también puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-IX) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-IV), seguido por la reacción con el compuesto (I-X) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-II).

En el paso de preparación partiendo del compuesto (I-I) para lograr el compuesto (I-IV), el compuesto (I-I) también puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-XIV) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-VI), seguido por la reacción con el compuesto (I-XV) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-IV).

En el paso de preparación partiendo del compuesto (I-I) para lograr el compuesto (I-II), el compuesto (I-I) también puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-XVI) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-VII), seguido por la reacción con el compuesto (I-XXVI) de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-II).

[0028]

[Fórmula química 6]



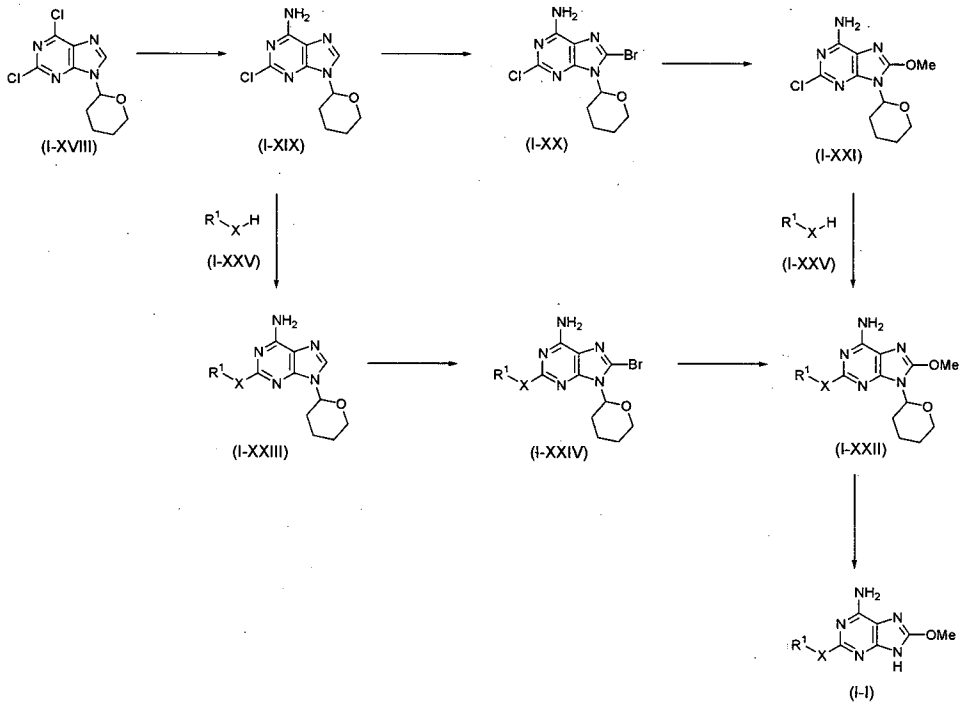
En el Esquema anterior, L, L', A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo. El compuesto (I-VI) además puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-XIII) para producir el compuesto (I-V). Alternativamente, el compuesto (I-V) puede obtenerse por medio de la reacción del compuesto (I-IV) con el compuesto (I-XI). El compuesto (I-V) puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-XII) para generar el compuesto (I-II).

[0029]

El compuesto (I-I) puede prepararse conforme a los siguientes métodos.

[0030]

[Fórmula química 7]



En el Esquema anterior, R^1 y X son de acuerdo a lo definido más abajo.

El compuesto (I-XVIII) puede hacerse reaccionar con amoníaco en solución acuosa, solvente orgánico o una mezcla de agua y solvente orgánico para producir el compuesto (I-XIX).

Por ejemplo, el solvente orgánico incluye solvente alcohólico tal como metanol, etanol, propanol o butanol, solvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano o diglima, solvente aprótico tal como acetonitrilo, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta 200°C. Se puede utilizar un contenedor de reacción tal como un autoclave en la reacción.

[0031]

El compuesto (I-XIX) puede bromarse para producir el compuesto (I-XX). Por ejemplo, un agente bromante que puede usarse en el mismo incluye bromo, perbromuro de

ácido bromhídrico o N-bromosuccinimida, etc., y por ejemplo, puede agregarse a la reacción un auxiliar de reacción tal como acetato de sodio. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente de hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno o dicloroetano, solvente etérico tal como dietil éter, ácido acético, o disulfuro de carbono, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

El compuesto (I-XX) puede hacerse reaccionar con metóxido de sodio para producir el compuesto (I-XXI).

Por ejemplo, el solvente orgánico que puede usarse en el mismo incluye solvente etérico tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano, solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, o solvente alcohólico tal como metanol, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

El compuesto (I-XX) también puede tratarse en una solución alcalina acuosa que contiene metanol para producir el compuesto (I-XXI).

La solución alcalina acuosa que puede usarse en el mismo incluye una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

[0032]

El compuesto (I-XXI) puede hacerse reaccionar con el

compuesto (I-XXV) para producir el compuesto (I-XXII).

La reacción se realiza en presencia o ausencia de una base en el caso de que X sea NR^7 donde R^7 es hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, la base que puede usarse en el mismo incluye carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina, etc. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano o diglima, solvente alcohólico tal como propanol o butanol, o solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, o la reacción puede realizarse en ausencia de solvente. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de aproximadamente 50°C hasta 200°C.

La reacción se realiza en presencia de una base en el caso de que X sea oxígeno o azufre. Por ejemplo, la base que puede usarse en el mismo incluye metal alcalino tal como sodio o potasio, o hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano o diglima, o solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o la reacción puede realizarse en ausencia de solvente. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de aproximadamente 50°C hasta 200°C.

La reacción puede realizarse por medio de la

oxidación del producto intermedio correspondiente para la preparación donde X es azufre con oxone™ o ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) en el caso de que X sea SO_2.

Alternativamente, en el paso de preparación partiendo del compuesto (I-XIX) para lograr el compuesto (I-XXII), el compuesto (I-XXIII) puede sintetizarse de manera similar a la anterior para producir el compuesto (I-XXIV), seguido de la obtención del compuesto (I-XXII).

El compuesto (I-XXII) puede tratarse con un ácido en un solvente orgánico tal como metanol para producir el compuesto (I-I).

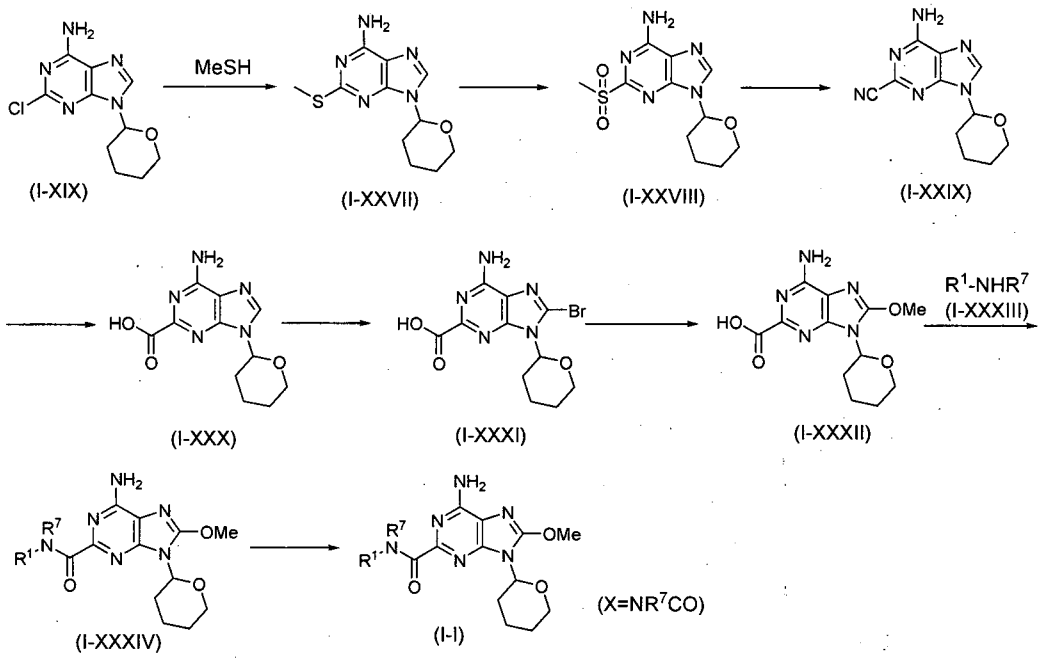
Por ejemplo, el ácido que puede usarse en el mismo incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye agua, o una mezcla de agua y un solvente orgánico. El solvente orgánico incluye solvente etérico tal como dietil éter o tetrahidrofurano, solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, o solvente alcohólico tal como metanol o etanol. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

[0033]

El compuesto (I-I) puede prepararse conforme a los siguientes métodos en el caso de que X sea NR^7CO donde R^7 es de acuerdo a lo definido más abajo.

[0034]

[Fórmula química 8]



En el Esquema anterior, R^1 y R^7 es de acuerdo a lo definido más abajo.

El compuesto (I-XIX) se hace reaccionar con metanotiol en presencia de una base para producir el compuesto (I-XXVII). La base apropiada incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio y potasio, o hidruro de metales alcalinos tales como hidruro de sodio.

El compuesto (I-XXVIII) puede prepararse por medio de la oxidación del compuesto (I-XXVII) con oxona o m-cloroperhidrobenzoato (mCPBA).

El compuesto (I-XXVIII) puede tratarse con cianuro de sodio o cianuro de potasio para producir el compuesto (I-XXIX).

El compuesto (I-XXIX) puede hidrolizarse con solución alcalina acuosa para producir el compuesto (I-XXX).

El compuesto (I-XXX) puede bromarse en la posición 8 de la adenina de manera similar a la anterior para

producir el compuesto (I-XXXI), el cual se metoxila para lograr el compuesto (I-XXXII).

El compuesto (I-XXXII) puede transformarse a un compuesto amida (I-XXXIV), el cual se ha sustituido por varios sustituyentes. Por ejemplo, el compuesto (I-XXXII) puede condensarse con el compuesto amina (I-XXXIII)) en presencia de un agente condensador tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) puede lograr el compuesto amida correspondiente (I-XXXIV).

El compuesto (I-XXXIV) puede tratarse con trifluoroacetato en un solvente orgánico tal como metanol para dar el compuesto (I-I).

[0035]

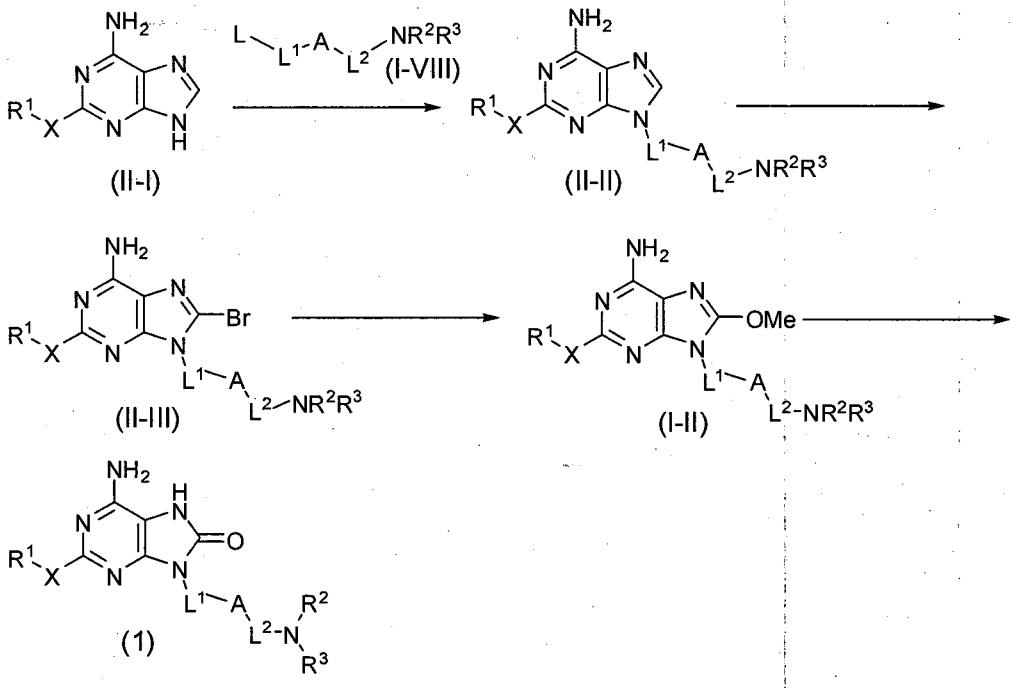
El compuesto de la fórmula general (1) también puede prepararse a través de los siguientes métodos utilizando el compuesto (II-I) como compuesto inicial. El compuesto inicial (II-I) se revela en detalle en WO 2002/085905 y WO 2004/029054. Los compuestos iniciales que no se describen más abajo pueden prepararse conforme a los siguientes métodos o métodos conocidos o aquellos similares a los mismos.

[0036]

Método de preparación 2

[0037]

[Fórmula química 9]



En el Esquema anterior, L, A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo.

El compuesto (II-I) puede hacerse reaccionar con el compuesto (I-VIII) en presencia de una base para producir el compuesto (II-II). Por ejemplo, la base que puede usarse en el mismo incluye carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio, hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, hidruro de metal tal como hidruro de sodio, o alcóxido de metal tal como t-butóxido de potasio. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, solvente de hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono , cloroformo o cloruro de metileno, solvente etérico tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano. Por ejemplo, la temperatura de reacción se

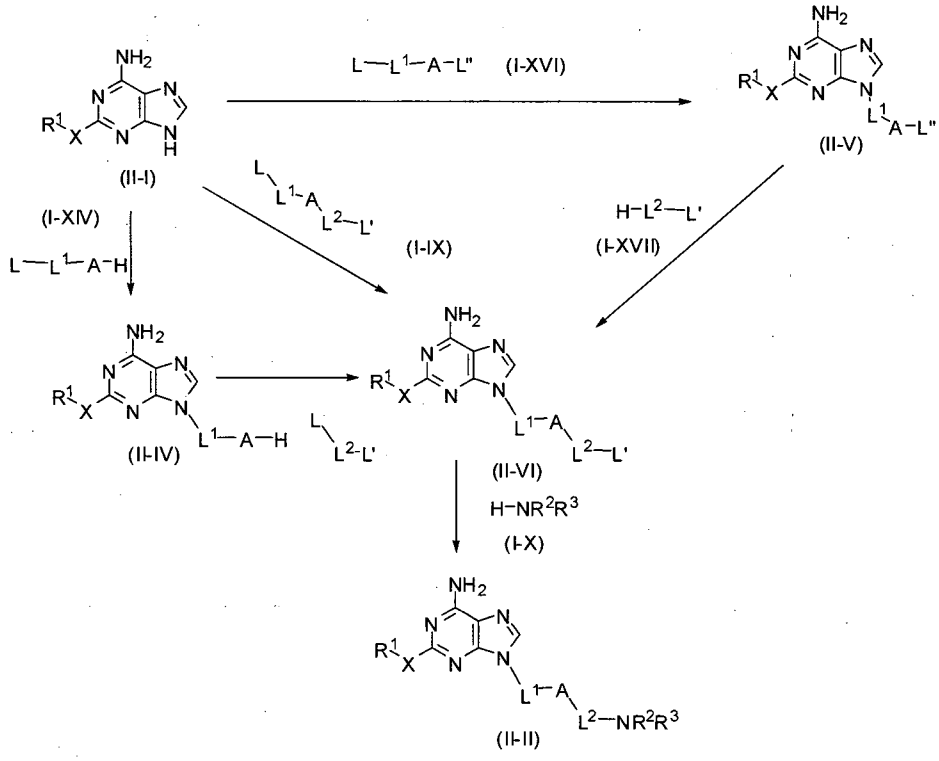
selecciona en el rango de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

El compuesto (1) puede obtenerse de manera similar al Método de Preparación 1 a partir del compuesto (II-II).

Alternativamente, en el paso de preparación partiendo del compuesto (II-I) para lograr el compuesto (II-II), el compuesto (II-II) puede obtenerse a través de la síntesis del compuesto (II-IV), compuesto (II-V) o compuesto (II-VI), de manera similar al Método de Preparación 1.

[0038]

[Fórmula química 10]



En el Esquema anterior, L, L', L", A, R^1, R^2, R^3, X, L^1 y L^2 son de acuerdo a lo definido más abajo.

El compuesto (II-II) puede bromarse para producir el compuesto (II-III). Por ejemplo, un agente bromante que puede usarse en el mismo incluye bromo, perbromuro de

ácido bromhídrico o N-bromosuccinimida, etc., y por ejemplo, puede agregarse a la reacción un auxiliar de reacción tal como acetato de sodio. Por ejemplo, el solvente que puede usarse en el mismo incluye solvente de hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno o dicloroetano, solvente etérico tal como dietil éter, ácido acético, o disulfuro de carbono, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

El compuesto (II-III) puede hacerse reaccionar con alcóxido de metal tal como metóxido de sodio para producir el compuesto (I-II).

Por ejemplo, el solvente que puede utilizarse en la reacción con alcóxido de metal incluye solvente etérico tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano, solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, o solvente alcohólico correspondiente al alcóxido de metal utilizado en el mismo tal como metanol, etc. Por ejemplo, la temperatura de reacción se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

Alternativamente, el compuesto (I-II) puede obtenerse utilizando compuesto (II-I), compuesto (II-II), compuesto (II-IV), compuesto (II-V) y compuesto (II-VI), a través de la bromación en la posición 8 y los pasos de manera similar a la anterior síntesis a partir del compuesto (II-I) para lograr el compuesto (II-II).

[0039]

Los compuestos de adenina, productos intermedios o

compuestos iniciales de los mismos con cualquier grupo funcional en la presente invención pueden opcionalmente someterse a la reacción por homologación, reacción por introducción de un sustituyente o reacción por transformación del grupo funcional, etc. en un paso apropiado, o más específicamente, en cualquier paso medio de cada método de preparación descripto en los anteriores Métodos de Preparación 1 o 2 conforme a un método convencional conocido para aquellos expertos en el arte. Para estas reacciones, se puede utilizar un método descripto en "Jikken-Kagaku-Koza (editado por el Chemical Society of Japan, Maruzen)", o "Comprehensive Organic Transformation, Autor: R. C. Larock, (VCH Publishers, Inc, 1989)", etc. La reacción por homologación incluye, por ejemplo, un método donde el éster se transforma en hidroximetilo utilizando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, seguido por la introducción de un grupo saliente para introducir ciano, etc. La reacción por transformación del grupo funcional incluye, por ejemplo, reacción de acilación o sulfonilación utilizando haluro de ácido, haluro de sulfonilo, etc., una reacción utilizando agente alquilante tal como alquilo halogenado, reacción por formación de unión carbono-carbono tal como reacción por hidrólisis, reacción de Friedel-Crafts o reacción de Wittig, reacción de oxidación o reducción, etc.

Cuando el compuesto de la presente invención o un producto intermedio del mismo contiene un grupo funcional tal como amino, carboxi, hidroxi u oxo en la presente invención, opcionalmente se puede aplicar una técnica de

protección o desprotección. Un grupo de protección preferente, un método para protección y desprotección están específicamente descriptos en "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", etc.

[0040]

El compuesto de la fórmula (1) o un producto intermedio para preparar el mismo de la presente invención puede purificarse por medio de un método conocido por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, el mismo puede purificarse a través de una cromatografía en columna (por ej., cromatografía en columna sobre gel de sílice, o cromatografía en columna de intercambio iónico), o recristalización, etc. El solvente que puede utilizarse en la recristalización incluye, por ejemplo, solventes alcohólicos tales como metanol, etanol o 2-propanol, solventes etéricos tales como dietil éter, solventes de éster tales como acetato de etilo, solventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, solventes cetonas tales como acetona, solventes hidrocarburos tales como hexano, solventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos, etc. Otros métodos de purificación incluyen un método descripto en Jikken-Kagaku-Koza (editado por la Chemical Society of Japan, Maruzen), vol. 1, etc.

El compuesto de la fórmula (1) con uno o más centro(s) asimétrico(s) de la presente invención puede prepararse utilizando un material inicial con centros asimétricos o introduciendo centros asimétricos en

cualquier paso medio conforme a un método convencional. Por ejemplo, los enantiómeros pueden obtenerse utilizando materiales iniciales ópticamente activos o realizando resolución óptica en un paso apropiado del método de preparación. Por ejemplo, la resolución óptica puede realizarse a través de un método diastereomérico donde el compuesto de la fórmula (1) o un producto intermedio del mismo se hace reaccionar con un ácido ópticamente activo (por ej., ácido monocarboxílico tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina o ácido láctico, ácido dicarboxílico tal como ácido tartárico, o-diisopropiliden ácido tartárico o ácido málico, o ácido sulfónico tal como ácido camforsulfónico o ácido bromocamforsulfónico) para formar una sal del mismo en un solvente inactivo (por ej., solvente alcohólico tal como metanol, etanol o 2-propanol, solvente etérico tal como dietil éter, solvente de éster tal como acetato de etilo, solvente hidrocarburo tal como tolueno, o solvente aprótico tal como acetonitrilo, y una mezcla de los mismos).

La resolución óptica también puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (1) o un producto intermedio del mismo que posee un grupo funcional acídico tal como carboxi con una amina ópticamente activa (por ej., amina orgánica tal como α-fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina, estricnina) para formar una sal del mismo.

[0041]

Una temperatura para formar la sal se selecciona en el rango de temperatura ambiente hasta un punto de ebullición del solvente. Con el fin de mejorar una pureza

óptica, es preferible aumentar la temperatura hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente. La sal precipitada puede enfriarse en la filtración para mejorar su rendimiento según sea necesario. El uso de una amina o ácido ópticamente activo es apropiado en el rango de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1 equivalente, al sustrato. El cristal también puede, según sea necesario, recristalizarse en un solvente inactivo (por ej., solvente alcohólico tal como metanol, etanol, 2-propanol, solvente etérico tal como dietil éter, solvente de éster tal como acetato de etilo, solvente hidrocarburo tal como tolueno, solvente aprótico tal como acetonitrilo, y una mezcla de los mismos) para producir una sal ópticamente activa de elevada pureza. La sal ópticamente descompuesta también puede, según sea necesario, tratarse con ácido o base de manera convencional para producir una forma libre.

[0042]

El compuesto de adenina, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención activa el receptor tipo Toll (TLR), específicamente TLR7, y es útil como un modificador de la respuesta inmune y un agente terapéutico o preventivo para enfermedades tales como enfermedades asociadas a anormalidad en la respuesta inmune (por ej., enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas), varias enfermedades infecciosas donde se desea que se active una respuesta inmune o cáncer. Por ejemplo, el compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención es

útil como un agente terapéutico o preventivo para enfermedades incluyendo los siguientes ítems (1) a (8).

(1) Afecciones respiratorias, incluyendo asma intermitente o persistente de todas las intensidades (por ej., asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por ejercicio, asma inducida por fármaco (por ej., AINE tales como aspirina e indometacina), asma inducida por polvo, y enfermedades de hiper-receptividad de las vías respiratorias causadas por otros factores); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis (por ej., bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica); enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas a las mismas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar (por ej., alveolitis fibrosante criptogénica, neumonitis intersticiales idiopáticas y terapia antineoplásica complicada, enfermedades infecciosas crónicas incluyendo tuberculosis bacterial, aspergillus u otras enfermedades infecciosas fúngicas, etc.); complicación por transplante pulmonar; enfermedad pulmonar trombótica y vascular e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con la inflamación o secreción de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda o crónica incluyendo rinitis medicamentosa o rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional o perenne incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo enfermedad de resfrío común y enfermedades respiratorias infecciosas causadas por el virus sincicial, gripe, coronavirus

(incluyendo SARS) y adenovirus.

(2) Enfermedades de la piel, incluyendo soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis exematosas, y reacción retardada de la hipersensibilidad; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme; liquen plano, liquen escleroso, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, alopecia androgenética masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis infecciosa o no infecciosa; paniculitis; linfoma cutáneo, cáncer de piel no melanoma u otras lesiones displásicas; enfermedad inducida por fármacos incluyendo erupción fija por fármacos.

[0043]

(3) Enfermedades oftálmicas, incluyendo blefaritis; conjuntivitis incluyendo perenne y conjuntivitis alérgica de primavera; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; enfermedad retiniana asociada al sistema autoinmune, desnaturalización o inflamación; oftalmitis incluyendo oftalmia simpática; sarcoidosis; enfermedades infecciosas bacterianas, virales o gúngicas.

(4) Enfermedades genitourinarias, incluyendo nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda o crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda o crónica, prostatitis,

epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (hombre y mujer).

(5) Rechazos de injertos, incluyendo rechazo agudo y crónico post-transfusión luego del transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o cornea, etc.; o enfermedad crónica injerto contra huésped.

(6) Autoenfermedades inmunes, incluyendo artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de IgE elevado, u otras enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas tales como síndrome de enfermedad autoimmune incluyendo síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

(7) Enfermedades cancerosas, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel o tumor cerebral, y neoplasia maligna de la médula ósea (por ej., leucemia) y tumor linfoproliferativo tal como linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. El mismo es útil para el tratamiento habitual de estas enfermedades cancerígenas y también para la prevención o tratamiento de metástasis, recurrencia de tumores y síndrome paraneoplásico.

[0044]

(8) Enfermedades infecciosas, incluyendo

enfermedades infecciosas virales tales como verrugas genitales, verruga común, verruga plantar, hepatitis B, hepatitis C, enfermedad viral porde herpes simple, molusco contagioso, viruela, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), y enfermedades infecciosas causadas por papilomavirus humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, virus de la gripe o virus de la paragripe; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis, complejo micobacterium avium, enfermedad de Hansen; otras enfermedades infecciosas tales como enfermedades infecciosas causadas por diversos hongos, candida, clamidia o aspergillus, meningitis por criptococo, neumonía por carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, enfermedades infecciosas tripanosoma, o leishmaniasis.

El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención también es útil como un adyuvante de vacuna.

[0045]

El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención posee un efecto activador del TLR, más específicamente un efecto activador del TLR7. El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención también muestra actividad que induce el interferón-α- e interferón-γ, y actividad de inhibición de la producción de IL-4/IL-5, y actúa como un agente con actividad inmunomoduladora selectiva de la célula T auxiliar tipo 1 (Célula Th1)/ célula T auxiliar tipo 2

(célula Th2). En otras palabras, el mismo es preferentemente útil como un agente terapéutico o preventivo para las enfermedades alérgicas causadas por células Th2 tal como asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica debido a su actividad inmunosupresora selectiva de la célula Th2. Por otro lado, debido a su acción immunoestimuladora, también son útiles como un agente terapéutico o preventivo para varias enfermedades, tales como cáncer, enfermedades infecciosas virales (por ej., hepatitis B, hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), enfermedad del papilomavirus humano (VPH)), enfermedades infecciosas bacterianas, enfermedades de la piel (por ej., soriasis), etc.

[0046]

El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención es útil para el tratamiento de enfermedades de obstrucción de las vías respiratorias/afecciones tales como asma o EPOC, o para reducir el riesgo de estas enfermedades.

[0047]

El "agente preventivo" se administra a un paciente, que no haya sido afectado por cierta enfermedad o quien no posee problema alguno con respecto al estado de salud al momento de la administración del agente, con el fin de prevenir la enfermedad o prevenir que los síntomas de la enfermedad empeoren. Se espera que la "prevención" (o "preventivo") sea particularmente apropiada para una persona que tenga antecedentes previos de cierta enfermedad o que posea un riesgo incrementado para dicha

enfermedad. Generalmente, una persona en riesgo para cierta enfermedad o desarrollo de síntomas tiene antecedentes familiares de dicha enfermedad o puede identificarse por medio de un diagnóstico genético para dicha enfermedad.

[0048]

El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención puede administrarse oralmente o parenteralmente sin ninguna limitación con respecto a las formas de dosificación. Por ejemplo, una preparación oral puede incluir cápsulas, polvos, comprimidos, gránulos, gránulos ligeros, jarabes, líquidos, suspensiones, etc., y una preparación parenteral puede incluir inyecciones, gotas, gotas oftálmicas, preparaciones para administración intrarrectal, inhalaciones, pulverizadores de aire (por ej., aerosoles, polvos secos, o líquido/suspensiones para pulverizadores, aerosoles, o pulverizadores en envases para inhaladores o insufladores, etc.), lociones, geles, pomadas, cremas, absorbentes transdérmicos, absorbentes transmucosos, preparaciones nasales, gotas para el oído, cintas, parches transdérmicos, cataplasmas, polvos externos, etc. Estas preparaciones pueden prepararse conforme a una técnica convencional, y pueden contener vehículos convencionales, agentes de relleno, ligantes, lubricantes, estabilizadores, desintegrantes, buffers, agentes solubilizantes, agentes isotónicos, surfactantes, agentes conservantes, perfumes, y además opcionalmente contiene 2 o más clases de aditivos para las preparaciones.

El compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención puede amalgamarse con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de una manera conocida por aquellos expertos en el arte para preparar una composición farmacéutica apropiada para cada forma de dosificación. Por ejemplo, el compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo puede formarse en una composición farmacéutica que comprende como un principio activo 0,05 a 99% por peso, preferentemente 0,05 a 80% por peso, más preferentemente 0,1 a 70% por peso, más preferentemente 0.1 a 50% por peso del compuesto.

[0049]

Entre las preparaciones orales, las preparaciones líquidas tales como emulsiones y jarabes pueden prepararse utilizando opcionalmente aditivos para las preparaciones incluyendo agua; azúcares tales como sacarosa, sorbita, fructosa; etanol; glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerol; aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja; conservantes tales como ésteres p-hidroxibenzoico; endulzantes tales como sacarina; espesantes tales como carboximetilcelulosa; saborizantes o colorantes tales como saborizantes de frutilla, saborizante mentolado, etc.

Las preparaciones sólidas tales como cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, etc. pueden prepararse opcionalmente combinando los siguientes vehículos. Específicamente, los mismos pueden prepararse utilizando excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa, sorbitol, manitol (manita), derivados de la celulosa;

desintegrantes tales como almidón (por ej., almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina), alginato de sodio; lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, cera, parafina, talco; ligantes tales como alcohol polivinilo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, gelatina; surfactantes tales como éster graso; plastificante tal como glicerina, etc. En el caso de la preparación de comprimidos revestidos con azúcar, los mismos pueden revestirse por medio de soluciones concentradas de carbohidrato, opcionalmente conteniendo goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio, etc., sobre los núcleos de los comprimidos preparados por medio de la utilización de los agentes de relleno anteriores. Alternativamente, los comprimidos pueden revestirse con película por medio de polímeros apropiados disueltos en solventes orgánicos que puedan extraerse fácilmente por destilación.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, combinando el presente compuesto con aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse utilizando gránulos del presente compuesto el cual puede prepararse opcionalmente combinando cualquiera de los vehículos anteriores.

[0050]

Entre las preparaciones parenterales, las preparaciones líquidas en forma de inyecciones, gotas, gotas oftálmicas, gotas para el oído, etc. preferentemente pueden prepararse como preparaciones líquidas isotónicas esterilizadas. Por ejemplo, las

inyecciones pueden prepararse por medio de la utilización de medios acuosos que comprenden solución salina, solución de glucosa, o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Las preparaciones para la administración intrarrectal pueden prepararse utilizando vehículos tales como manteca de cacao, y habitualmente se preparan en forma de supositorios.

Las pomadas, cremas y geles habitualmente contienen 0.01 a 10% por peso del presente compuesto, y a la base acuosa u oleosa se le puede agregar opcionalmente un agente gelatinizante y/o espesante preferentemente y/o solvente. Por ejemplo, la base incluye agua y/o aceite tal como parafina líquida, aceite vegetal tal como aceite de maní o aceite de castor, o solvente tal como polietilenglicol. El espesante y agente gelatinizante incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetostearílico, polietilenglicol, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivado de la celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o emulsionante no iónico.

Las lociones habitualmente contienen 0.01 a 10% por peso del presente compuesto, y pueden formularse por medio de una base acuosa u oleosa y típicamente pueden comprender emulsionante, estabilizante, agente dispersante, inhibidor de precipitación o espesante.

[0051]

Los polvos externos habitualmente contienen 0,01 a 10% por peso del presente compuesto, y pueden estar formados preferentemente por base de polvo tal como talco, lactosa o almidón.

Las gotas pueden formularse por medio de una base

acuosa o no acuosa y pueden contener agente dispersante, solubilizante, inhibidor de precipitación o conservante.

El pulverizador (por ej., pulverizador, aerosol, preparación de polvo seco, etc.) opcionalmente pueden formularse como solución acuosa o suspensión, o aerosol suministrado a través de packs presurizados tal como inhalador de dosis cuantitativa utilizando, por ejemplo, un propelente licuado preferente. También puede utilizarse la preparación de polvo seco.

El aerosol apropiado para inhalación puede ser suspensión o solución, y típicamente contiene el presente compuesto y cualquier propelente apropiado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o una mezcla de los mismos. Específicamente, el mismo contiene hidrofluoroalcano, particularmente 1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano, heptafluoroalcano (HFA) tal como 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoro-n-propano, o una mezcla de los mismos. El aerosol opcionalmente puede contener un excipiente de preparación adicional muy conocido por aquellos expertos en el arte tal como surfactante (por ej., ácido oleico o lecitina) y co-solvente (por ej., etanol), etc. Específicamente, el mismo puede incluir un inhalador conocido como "Turbuhaler™".

[0052]

Por ejemplo, la cápsula o envase de gelatina utilizado en el inhalador o ventilador puede formularse conteniendo una mezcla de polvo y preferentemente base de polvo tal como lactosa o almidón para la inhalación del compuesto utilizado en la presente invención. Cada cápsula o envase habitualmente contiene 20 µg a 10 mg del

presente compuesto. Alternativamente, el compuesto utilizado en la presente invención puede suministrarse sin un excipiente tal como lactosa.

En caso de inhalación oral o nasal como aerosol HFA presurizado y preparación de polvo seco, etc., el compuesto de adenina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de la presente invención puede molerse finamente en 10 μm o menos para suspenderlo en ácido graso con 8 a 20 átomos de carbono o una sal del mismo (por ej., ácido oleico), sal de ácido biliar, fosfolípido, sacárido de alquilo, surfactante fluorinado completamente o polietoxilatado, u otro agente dispersante aceptable para uso farmacéutico.

[0053]

El compuesto de adenina de la invención puede administrarse como una preparación para administración local. Específicamente, la preparación preferente incluye pomada, loción (solución o suspensión), crema, gel, cinta, parche transdérmico, emplasto, pulverizador, aerosol, preparación de polvo seco, agua/suspensiones para pulverizadores para envases para inhalador o ventilador, gotas oftálmicas, gotas para el oído, gotas nasales, parches transdérmicos, absorbentes pulmonares, absorbentes de las vías respiratorias o polvos externos, etc.

En la preparación para la administración local en la presente invención, la proporción del compuesto activo utilizado en la presente invención es generalmente 0,001 a 10% por peso, preferentemente 0,005 a 1% por peso dependiendo de las formas de las preparaciones. La

proporción utilizada en polvos para inhalación o ventilación está en el rango de 0,1 a 5% por peso.

Cada dosis cuantitativa o "cantidad expelida" en el aerosol preferentemente contiene 20 µg a 2000 µg, preferentemente aproximadamente 20 µg a 500 µg del compuesto utilizado en la presente invención. La administración puede ser una vez o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 o 8 veces por día, por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada una.

La actividad farmacológica puede medirse en cualquier evaluación bien conocida por aquellos expertos en el arte, preferentemente evaluaciones in vitro. El método específico de medición incluye el método descripto en los Ejemplos en la presente especificación.

[0054]

La presente invención también contempla una terapia de combinación para el tratamiento de enfermedades descriptas en la presente especificación donde el compuesto de la fórmula (1) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (1) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en forma secuencial o simultánea en combinación con uno o más de los siguientes medicamentos.

Particularmente, los medicamentos para el tratamiento de enfermedad inflamatoria, EPOC, asma y rinitis alérgica incluyen Inhibidor del TNF-α tal como anticuerpo monoclonal anti TNF (por ej., Remicade, CDP-870 y adalimumab) o molécula inmunoglobulina del receptor TNF (por ej., enbrel); ciclooxigenasa no selectiva

administrada en forma local o sistémica: inhibidor de COX-1/COX-2 (por ej., piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, sal de salicilato tal como aspirina), inhibidor del COX-2 (por ej., meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticoide el cual se administra localmente, oralmente, en forma intramuscular, en forma intravenosa o intraarticular; metotrexato, leflunomida; hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina, u otra preparación a base de oro oral o parenteral, etc.

[0055]

La presente invención también contempla una combinación de los presentes compuestos con inhibidor biosintético del leucotrieno, inhibidor del 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista (FLAP) de la proteína activada 5-lipoxigenasa, por ejemplo zileutona; ABT-761; fenleutona; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2, 6-di-ter-butilfenolhidrazona; metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; SB-210661; compuesto piridinil-sustituido-2-cianonaftaleno tal como L-739010; compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746530; MK-591, MK-886 y BAY-X-1005, etc.

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con antagonista del receptor leucotrieno (LT) B4, LTC4, LTD4, LTE4

seleccionado(s) del siguiente grupo:

compuesto fenotiazina tal como L-651392; compuesto amidino tal como CGS-25019c; benzoxalamina tal como ontazolast; bencenocarboximidamida tal como BIIL284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP45715A) y BAY-X-7195, etc.

[0056]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como metil xantanina incluyendo teofilina y aminofilina; isoenzima selectiva de PDE incluyendo inhibidor de PDE4, inhibidor de isoforma de PDE4D o inhibidor de PDE5.

[0057]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto el cual se administra oralmente o parenteralmente con, por ejemplo, antagonista del receptor de histamina H1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina y mizolastina, etc.

[0058]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con antagonistas del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con agonista del receptor de adrenalina α1/α2 y estimulante simpático

vasoconstrictor tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina, y clorhidrato de etil norepinefrina.

[0059]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con agente anticolinérgico incluyendo antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, biotina, glicopirrolato, bromuro de ipratropium; bromuro de tiotropium; bromuro de oxitropium; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con agonista receptor de β-adrenalina incluyendo subtipos 1 a 4 del β receptor tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con cromona tal como cromoglicato de sodio y sodio nedocromil.

[0060]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con miméticos del factor de crecimiento símil insulina tipo 1 (IGF-1).

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con glucocorticoide inhalado tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona,

dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

[0061]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con inhibidor de metaloproteasa de matriz, específicamente stromelisina, colagenasa, gelatinasa, aggrecanasa, particularmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), stromelisina-1 (MMP-3), stromelisina-2 (MMP-10) y stromelisina-3 (MMP-11), inhibidor de MMP-9 y MMP-12.

[0062]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con reguladores del receptor quimocina de antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (Familia CC); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (familia C-X-C); familia C-X3-C tal como CX3CR1.

[0063]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con el regulador de función de la citoquina incluyendo citoquina o medicamentos que actúan sobre la ruta de señalización de la citoquina, por ejemplo interferón, α β e γ, interleuquina (IL) incluyendo IL1 a 15, y antagonista o inhibidor de la interleuquina.

[0064]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con anticuerpos y antagonistas que regulan las funciones Ig tales como inmunoglobulina (Ig), preparaciones de inmunoglobulina,

anticuerpo anti IgE (omalizumab).

[0065]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con fármacos anti-inflamatorios administrados en forma local o sistémica tales como talidomida y derivados de la misma, retinoide, ditranol y calcipotriol.

[0066]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con agentes antibacterianos tales como derivado de la penicilina, tetraciclina, macrolida, β-lactama, fluoroquinolona, metronidazol y aminoglicósido inhalado; y agentes antivirales incluyendo aciclovir, famciclovir, balaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin; zanamivir, oseltamivir; inhibidor enzimático tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; inhibidor de la transcriptasa inversa de los nucleósidos tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidor de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos tales como nevirapina y efavirenz.

[0067]

La presente invención también contempla una terapia de combinación del presente compuesto con medicamentos conocidos como agentes terapéuticos para el cáncer. Los agentes preferentes incluyen los siguientes ítems (i) a (ix).

(i) Agentes antiproliferativos/agentes antitumorales y una combinación de los mismos utilizados

como un agente terapéutico para tumores, por ejemplo agentes alquilantes (por ej., cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfan, y nitrosourea); antimetabolitos (por ej., fluoropirimidina tal como 5-fluorouracilo y tegafur, antifolato tal como raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel); antibióticos antineoplásicos (por ej., antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, y mitramicina); agentes antimitóticos (por ej., alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, taxoide tal como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ej., epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina).

[0068]

(ii) Agentes citotásticos incluyendo antiestrógenos (por ej., tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno, etc.), regulador por disminución del receptor de estrógenos (por ej., fulvestrant), agentes antiandrogénicos (por ej., bicalutamida, flutamida, nilutamida, y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ej., goserelina, leuprorelina y buserelina), progestogena (por ej., acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ej., anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa (por ej., finasterida).

(iii) Agentes inhibidores de la invasión de las

células cancerosas (por ej., inhibidores de la familia c-Src quinasa tal como 4-(6-cloro-2, 3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi quinazolina (AZD0530; WO01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), inhibidores de la metaloproteasa e inhibidores de las funciones del receptor activador del plasminógeno tal como marimastat, o anticuerpo de heparanasa).

(iv) Inhibidores de la función del factor de crecimiento tal como anticuerpo del factor de crecimiento y anticuerpo del receptor del factor de crecimiento (por ej., trastuzumab del anticuerpo anti-erbB2 (Herceptin™) y cetuximab anticuerpo anti-erbB1 [Erbitux, C225], y anticuerpo del factor de crecimiento y anticuerpo del receptor del factor de crecimiento conforme a los descripto en Sternet et. al., Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 54, 11-29); inhibidores de la tirosina quinasa tal como inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (por ej., inhibidores tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6, 7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamida-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI1033)); inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tal como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de

crecimiento hepatocelular, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tal como imatinib, inhibidores para la actividad serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesiltransferasa, por ej., sorafenib (BAY4 3- 9006)), inhibidores de señalización de MEK y/o AKT quinasa, inhibidores c-kit, inhibidores abl quinasa, inhibidores quinasa del receptor IGF(factor de crecimiento símil insulina); e inhibidores de aurora quinasa (e. g., AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de la ciclina de inhibidores de CDK2 y/o CDK4 .

[0069]

(v) Agentes antiangiogénicos, por ejemplo agentes inhibidores de la actividad del factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares (por ej., anticuerpo del factor de crecimiento de las células endoteliales antivasculares bevacizumab (Avastin™), e inhibidores de quinasa del receptor VEGF tal como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 de WO01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 de WO00/47212), vatalanib (PTK787; WO98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO01/60814), los compuestos revelados en publicaciones internacionales: WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 y WO98/13354); y los compuestos que actúan en otros mecanismos (por ej., linomid, inhibidores de la función integrina αvβ3 o angiostatina).

(vi) Agentes nocivos vasculares tal como combretastatina A4 y compuestos revelados en publicaciones internacionales: WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213.

(vii) Terapéuticos antisentido, por ejemplo antisentido, anti-ras antisentido a los objetivos anteriores tales como ISIS2503.

(viii) Terapia génica, por ejemplo metodología intercambiadora del gen anormal tal como p53 anormal y BRCA1 o BRCA2 anormal, metodología de GDEPT (terapia pro-fármaco enzimática dirigida al gen) utilizando citosina deaminasa, timidina quinasa o enzima nitrorreductasa bacterial, metodología que mejora la tolerancia de los pacientes para terapia química o terapia de radiación tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.

(ix) metodología de inmunoterapia, por ejemplo metodología para mejorar la inmunidad a las células cancerosas de pacientes por medio de la exposición a citoquina tal como interleuquina 2, interleuquina 4 o Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) ex-vivo o in-vivo, metodología reductora de la anergia de la célula T, metodología que transplanta células inmunes tales como células dendíticas presentadoras de citoquinas, metodología que utiliza línea celular tumoral presentadora de citoquinas, y metodología que utiliza anticuerpo anti-idiotipico, etc.

[Ejemplo]

[0070]

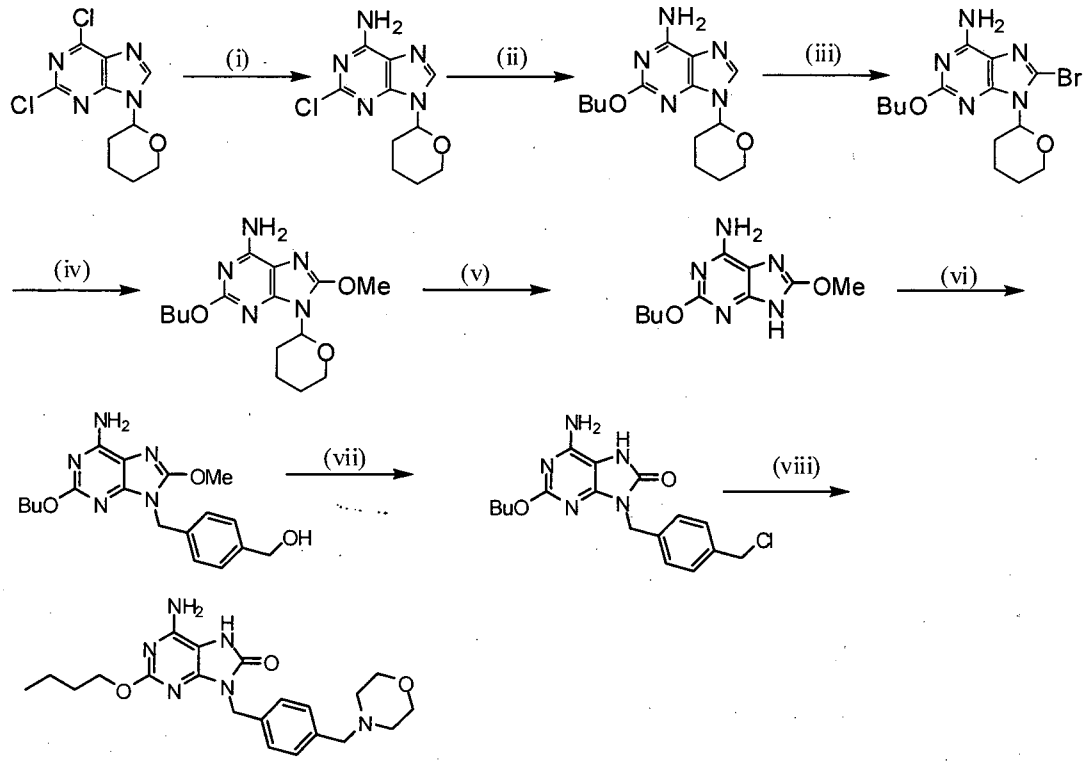
La presente invención se ilustrará en mayor detalle a través del siguiente Ejemplo, pero no debe

interpretarse que la presente invención se limita a los mismos.

Ejemplo 1: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0071]

[Fórmula química 11]



Paso (i): 2-Cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

2, 6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (55 g) se disolvió en solución de amoníaco-metanol 7N, y la mezcla se calentó a 100°C en frasco sellado durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se filtró para producir el compuesto del título. Rendimiento: 40g, 80 %

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 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).

Paso (ii): 2-Butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

El compuesto obtenido en el Paso (i) (40 g) se disolvió en una solución de butóxido de sodio al 19% en butanol, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 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 bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de hexano y dietil éter para cristalización, y los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración para producir el compuesto del título. Rendimiento: 19g, 64 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 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).

Paso (iii): 8-Bromo-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

El compuesto obtenido en el Paso (ii) (30 g) se disolvió en diclorometano (200 ml), y al mismo se agregó N-bromosuccinimida (27 g) en porciones bajo agitación a temperatura ambiente, y luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla se agregó tiosulfato de sodio acuoso al 20 %, y la capa acuosa separada se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina

saturada, y se secó. La solución obtenida se filtró a través de gel de sílice, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de hexano y dietil éter para cristalización, y los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración para producir los cristales (26 g). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó a través de una cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para producir los cristales (2,5 g). Estos cristales se combinaron para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 28,5 g, 75 %, p.f. 148-150°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 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).

Paso (iv): 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

Bajo atmósfera de nitrógeno, al metanol (400 ml) se le agregó sodio (3.7 g). A la solución obtenida se le agregó el compuesto obtenido en el Paso (iii) (28.5 g), y la mezcla se calentó a 65°C durante 9 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y a la misma se le agregó agua (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del título. Rendimiento: 14.2 g, 98 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 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).

Paso (v): sal de ácido trifluoroacético 2-Butoxi-8-

metoxi-9H-purin-6-amina

El compuesto obtenido en el Paso (iv) (24 g) se disolvió en metanol (300 ml), y al mismo se agregó ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró bajo presión reducida, y se cristalizó a partir de una mezcla de metanol y acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 21 g, 80 %.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ 4,48 (2H, t), 4,15 (3H, s), 1,80 (2H, quintuplete), 1,50 (2H, sextuplete), 0,99 (3H, t).

Paso (vi): [4-(6-Amino-2-Butoxi-8-metoxipurin-9-ilmetil)fenil]metanol

A una solución de sal de ácido trifluoroacético 2-butoxi-8-metoxiadenina (10 g, 42,1 mmol) en DMF (90 ml) se agregó carbonato de potasio (17,5 g, 126,4 mmol), cloruro de (4-hidroximetil)bencil (7,3 g, 46,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El carbonato en el sistema de reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con metanol al 5 % en cloroformo (800 ml). La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico. Al residuo se le agregó cloroformo (125 ml), metanol (25 ml) y dietil éter (125 ml), y el sólido insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y se agregó dietil éter (150 ml) al residuo. El sólido blanco precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para producir el compuesto del

subtítulo como un sólido blanco (7.2 g, 20.1 mmol). Rendimiento: 71 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,47 (2H, brs), 5,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,01 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (3H, s), 1,68-1,59 (2H, m), 1,44-1,34 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (vii): 6-Amino-9-(4-clorometilbencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona clorhidrato

Al compuesto obtenido en el Paso (vi) (7,1 g, 19,6 mmol) se agregó diclorometano (140 ml), y a la suspensión resultante se agregó cloruro de tionilo (4,3 ml), y la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas. A la mezcla se agregó tolueno (30 ml), y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno (100 ml) al residuo, y el solvente se evaporó, y se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (7,2 g, 19,6 mmol). Rendimiento: 99 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,88 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,68-1,59 (2H, m), 1,43-1,32 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (viii):

El compuesto obtenido en el Paso (vii) (180 mg, 0,5 mmol), al DMF (5 ml) se agregó morfolina (0.3 ml) y diisopropiletilamina (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas, y el solvente se evaporó. Se agregó agua al residuo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice

($CHCl_3$/MeOH=30/1) para producir el compuesto del título (163 mg, 79 %).

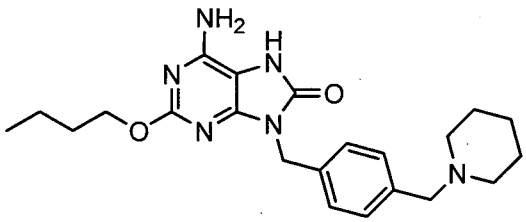
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 7,25 (4H, s), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,54 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,40 (2H, s), 2,31 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,37 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

De manera similar al Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 2 a 34.

Ejemplo 2: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (139 mg, 82 %)

[0072]

[Fórmula química 12]

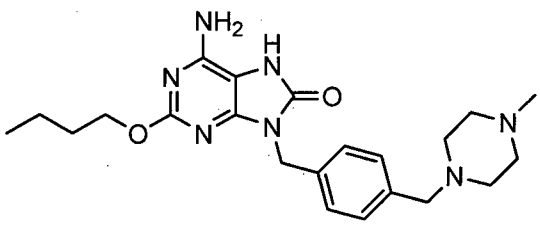


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,43 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,36 (2H, s), 2,27 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,35-1,49 (8H, m), 0,91 (3H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 3: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (145 mg, 69 %)

[0073]

[Fórmula química 13]



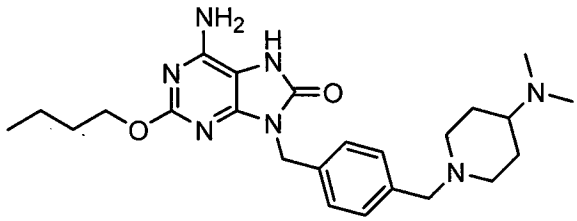
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,23 (4H, s), 6,46 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,38 (2H,

s), 2,30 (8H, m), 2,12 (3H, s), 1,62 (2H, m), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 4: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (167 mg, 74 %)

[0074]

[Fórmula química 14]

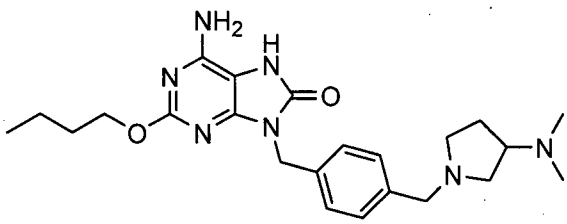


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,46 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,75 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,12 (6H, s), 1,92 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, m), 1,30-1,40 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 5: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (115 mg, 63 %)

[0075]

[Fórmula química 15]



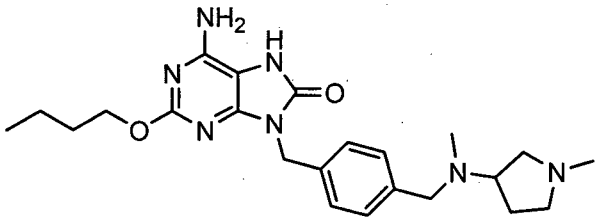
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,25 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,49 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,39 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,62 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,05 (6H, s), 1,80 (1H, m), 1,62 (3H, m), 1,37 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 6,8 Hz).

301

Ejemplo 6: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (22 mg, 12 %)

[0076]

[Fórmula química 16]

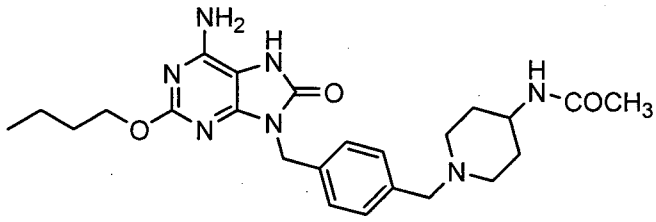


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,91 (1H, brs), 7,25 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,41 (2H, d, J = 13,6 Hz), 3,33 (2H, d, J = 13,6 Hz), 3,05 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,36-2,44 (3H, m), 2,20 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,86 (1H, m), 1,60-1,64 (3H, m), 1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 7: N-{1-[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]-piperidin-4-il}acetamida (191 mg, 82 %)

[0077]

[Fórmula química 17]



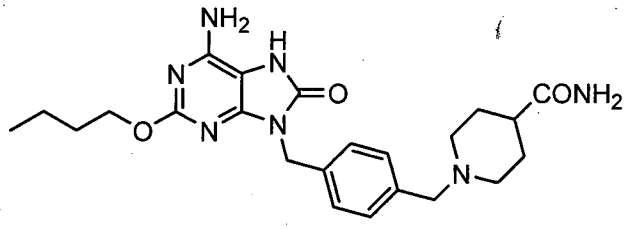
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,47 (1H, m), 3,38 (3H, s), 2,70 (2H, m), 1,94 (2H, t, J = 10,8 Hz), 1,77 (3H, s), 1,60-1,67 (4H, m), 1,31-1,40 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 8: amida del ácido 1-[4-(6-Amino-2-butoxi-8-

oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperidin-4-carboxílico (135 mg, 60 %)

[0078]

[Fórmula química 18]

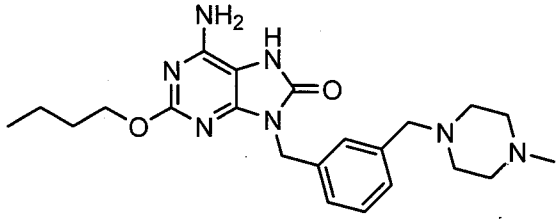


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,70 (1H, s), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,38 (2H, s), 3,38 (3H, s), 2,75 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,05 (1H, m), 1,85 (1H, q, J = 9,6 Hz), 1,40-1,64 (6H, m), 1,38 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 9: 6-Amino-2-butoxi-9-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona) (171 mg)

[0079]

[Fórmula química 19]

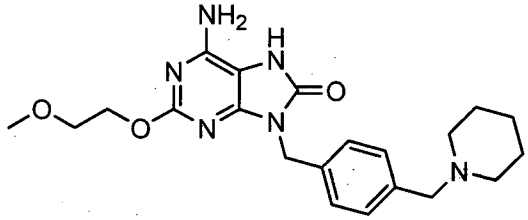


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,16 (2H, m), 6,45 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,6 Hz), 3,40 (2H, s), 2,29 (8H, m), 2,13 (3H, s), 1,63 (2H, m), 1,37 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 10: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona) (210 mg, 88 %)

[0080]

[Fórmula química 20]

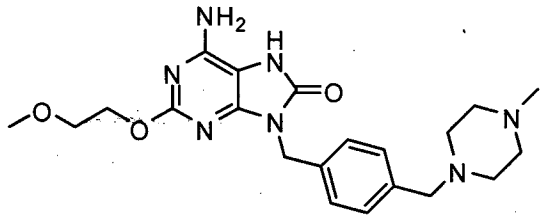


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,98 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,48 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,35 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,26 (4H, m), 1,46 (4H, m), 1,36 (2H, m).

Ejemplo 11: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (170 mg, 68 %)

[0081]

[Fórmula química 21]

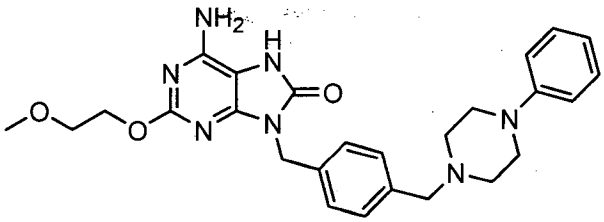


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,98 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,49 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,29 (8H, m), 2,12 (3H, s).

Ejemplo 12: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (86 mg, 45 %)

[0082]

[Fórmula química 22]

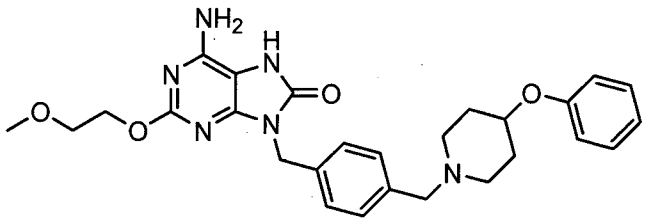


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,28 (4H, m), 7,19 (2H, m), 6,90 (2H, m), 6,76 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,49 (2H, s), 4,85 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,59 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,47 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,10 (4H, m), 2,47 (4H, m).

Ejemplo 13: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (170 mg, 45 %)

[0083]

[Fórmula química 23]

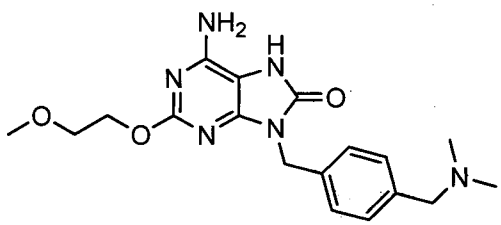


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,27 (6H, m), 6,91 (3H, m), 6,48 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,36 (1H, m), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,44 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 9,2 Hz), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Ejemplo 14: 6-Amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidro-purin-8-ona (130 mg, 63 %)

[0084]

[Fórmula química 24]



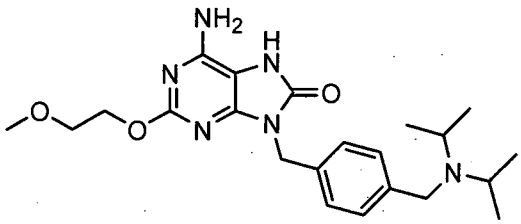
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,48 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,33 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,29 (8H, m),

2,11 (6H, s).

Ejemplo 15: 6-Amino-9-{4-[(diisopropilamino)-metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (51 mg, 29 %)

[0085]

[Fórmula química 25]

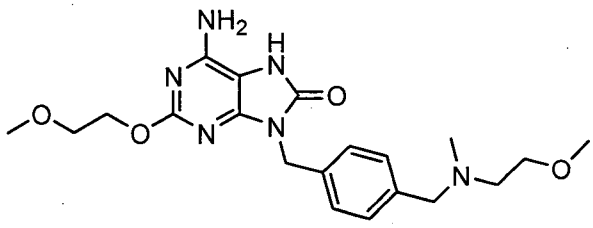


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,26 (4H, m), 6,47 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,56 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,93 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 0,97 (6H, s), 0,95 (6H, s).

Ejemplo 16: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-{[(2-metoxietil)metilamino]-metil}-bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (62 mg, 25 %)

[0086]

[Fórmula química 26]

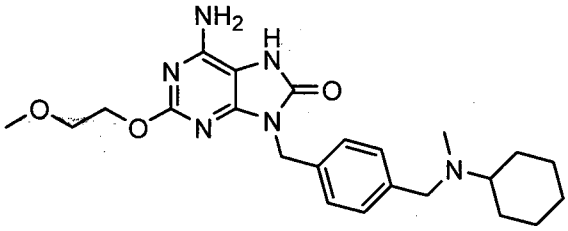


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,48 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,42 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,21 (3H, s), 2,48 (2H, m), 2,10 (3H, s).

Ejemplo 17: 6-Amino-9-{4-[(ciclohexilmetilamino)-metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (164 mg, 75 %)

[0087]

[Fórmula química 27]

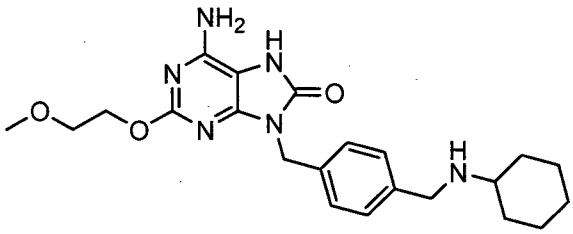


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,36 (1H, m), 2,06 (3H, s), 1,75 (4H, m), 1,56 (1H, m), 1,05-1,25 (5H, m).

Ejemplo 18: 6-Amino-9-(4-ciclohexilaminometil-bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (41 mg, 19 %)

[0088]

[Fórmula química 28]

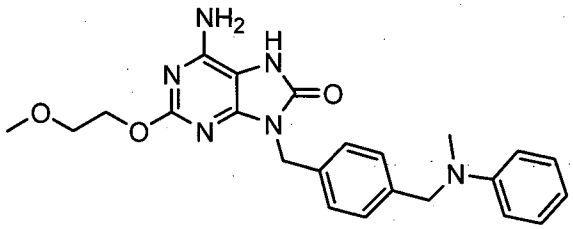


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, brs), 7,26 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,67 (2H, s), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,27 (3H, s), 2,32 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,00-1,18 (5H, m).

Ejemplo 19: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-{4-[(metilfenilamino)metil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona (185 mg, 100 %)

[0089]

[Fórmula química 29]

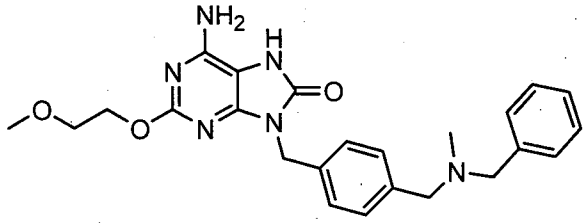


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,98 (1H, s), 7,29-7,33 (2H, m), 7,10-7,16 (4H, m), 6,68 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,59 (1H, 7,2 Hz), 6,47 (2H, s), 4,86 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,25 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,27 (3H, s), 2,97 (3H, s).

Ejemplo 20: 6-Amino-9-{4-[(bencilmetilamino)-metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (210 mg, 85 %)

[0090]

[Fórmula química 30]

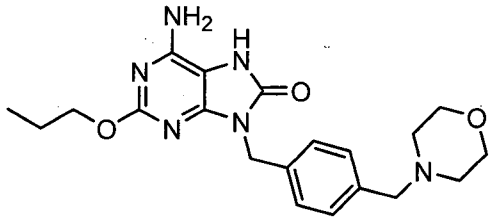


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,00 (1H, s), 7,23-7,34 (10H, m), 6,49 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,45 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Ejemplo 21: 6-Amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-propoxi-7,9-dihidropurin-8-ona (85 mg, 33 %)

[0091]

[Fórmula química 31]

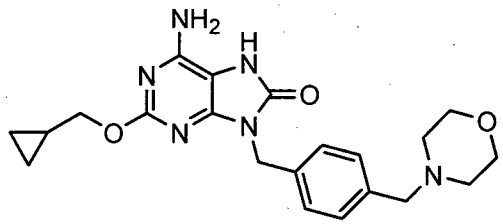


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,25 (4H, s), 6,46 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,54 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,40 (3H, s), 2,31 (4H, m), 1,65 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 22: 6-Amino-2-ciclopropilmetoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona) (58 mg, 42 %)

[0092]

[Fórmula química 32]

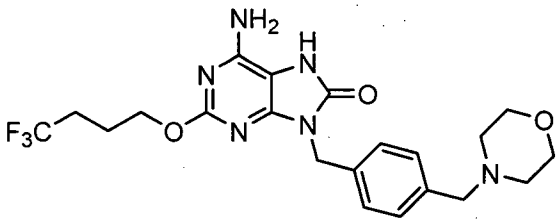


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,24 (4H, s), 6,44 (2H, s), 4,82 (2H, s), 3,97 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,40 (3H, s), 2,30 (4H, m), 1,17 (1H, m), 0,49 (2H, m), 0,26 (2H, m).

Ejemplo 23: 6-Amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (215 mg, 96 %)

[0093]

[Fórmula química 33]

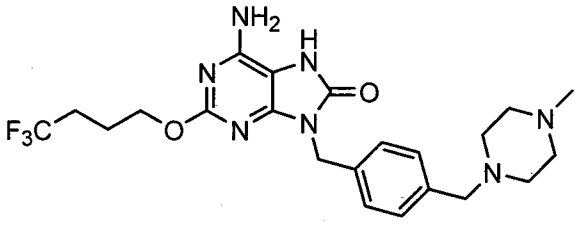


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,01 (1H, s), 7,25 (4H, s), 6,50 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,54 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,40 (3H, s), 2,31-2,40 (6H, m), 1,86-1,92 (2H, m).

Ejemplo 24: 6-Amino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (84 mg, 49 %)

[0094]

[Fórmula química 34]

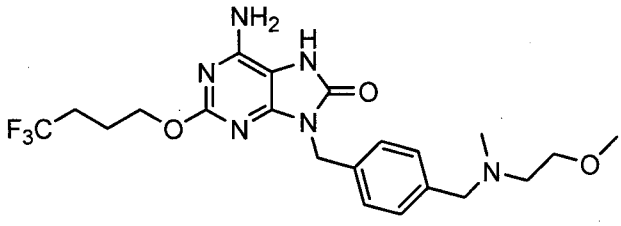


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,98 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,50 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,39 (2H, s), 2,30-2,39 (10H, m), 2,12 (3H, s), 1,86-1,90 (2H, m).

Ejemplo 25: 6-Amino-9-(4-{[(2-metoxietil)-metilamino]metil}bencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (64 mg, 57 %)

[0095]

[Fórmula química 35]

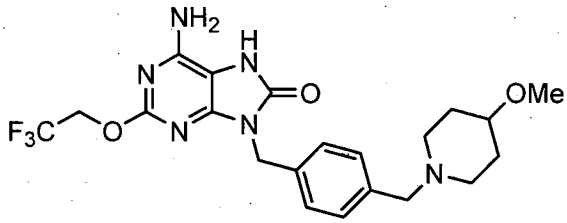


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,89 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,50 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,43 (4H, m), 3,21 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,89 (2H, m).

Ejemplo 26: 6-Amino-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (140 mg, 77 %)

[0096]

[Fórmula química 36]

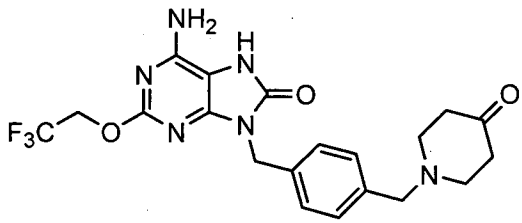


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,08 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,65 (2H, s), 4,86 (4H, m), 3,38 (2H, s), 3,19 (3H, s), 3,15 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,03 (3H, t, J = 9,6 Hz), 1,41 (2H, m), 1,38 (2H, m).

Ejemplo 27: 6-Amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (45 mg, 35 %)

[0097]

[Fórmula química 37]

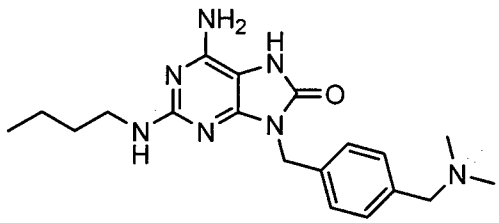


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,09 (1H, s), 7,30 (4H, m), 6,66 (2H, s), 4,85 (4H, m), 3,56 (2H, s), 2,66 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,32 (4H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 28: 6-Amino-2-butilamino-9-(4-dimetilamino-metilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (45 mg)

[0098]

[Fórmula química 38]



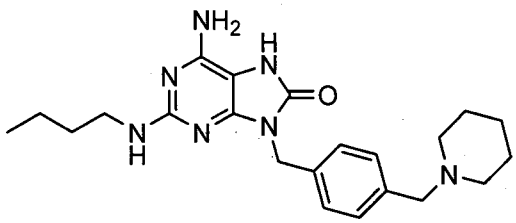
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,17 (1H, t, J = 5,8

Hz), 5,98 (2H, s), 4,79 (2H, s), 3,31 (2H, s), 3,16 (2H, 2H, q, J = 6,8 Hz), 2,12 (6H, s), 1,45 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 29: 6-Amino-2-butilamino-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (48 mg)

[0099]

[Fórmula química 39]

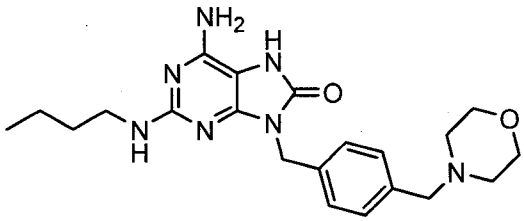


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,63 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,00 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,35 (2H, s), 3,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,26 (4H, m), 1,24-1,37 (10H, m), 0,87 (3H, t, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 30: 6-Amino-2-butilamino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (185 mg)

[0100]

[Fórmula química 40]



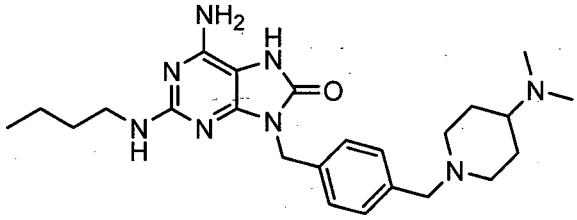
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,17 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,98 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,54 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,41 (2H, s), 3,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,31 (4H, t, J = 4,0 Hz), 1,45 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 31: 6-Amino-2-butilamino-9-[4-(4-

dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (103 mg)

[0101]

[Fórmula química 41]

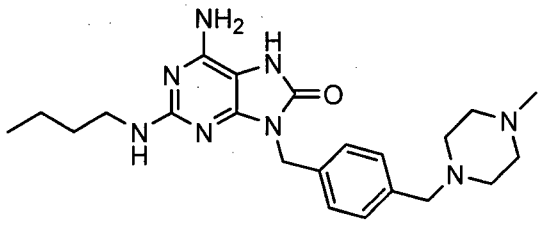


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,63 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,20 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,01 (2H, s), 4,79 (2H, s), 3,37 (2H, s), 3,15 (2H, m), 2,77 (2H, d, J = 11,6 Hz), 2,13 (6H, s), 1,95 (1H, m), 1,85 (2H, q, J = 8,0 Hz), 1,65 (2H, q, J = 8,0 Hz), 1,44 (2H, m), 1,26-1,33 (4H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 32: 6-Amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (89 mg)

[0102]

[Fórmula química 42]

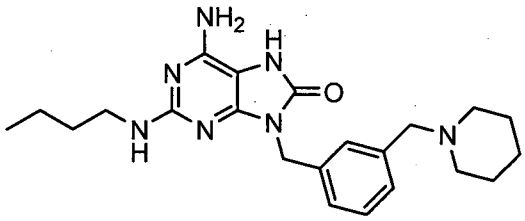


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,19 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,99 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,39 (2H, s), 3,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,30 (8H, m), 2,13 (3H, s), 1,45 (2H, m), 1,28 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 33: 6-Amino-2-butilamino-9-(3-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (188 mg)

[0103]

[Fórmula química 43]

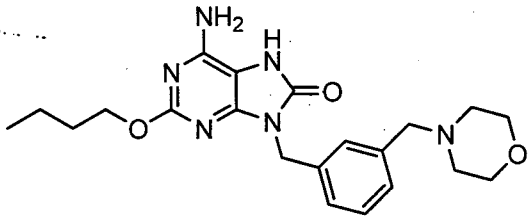


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,63 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,16 (2H, m), 6,18 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,99 (2H, s), 4,79 (2H, s), 3,37 (2H, s), 3,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,34 (4H, m), 1,24-1,49 (10H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 34: 6-Amino-2-butoxi-9-(3-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (175 mg)

[0104]

[Fórmula química 44]

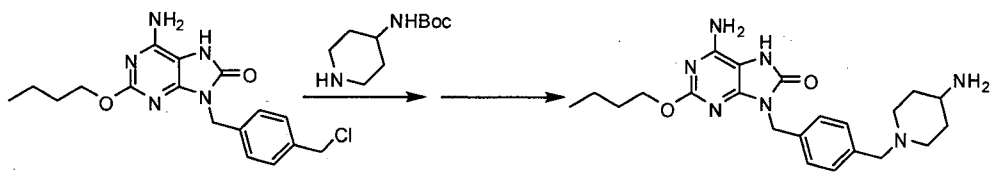


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,27 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,45 (2H, s), 4,85 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,42 (2H, s), 2,31 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,37 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Ejemplo 35: 6-Amino-9-[4-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)bencil]-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona

[0105]

[Fórmula química 45]



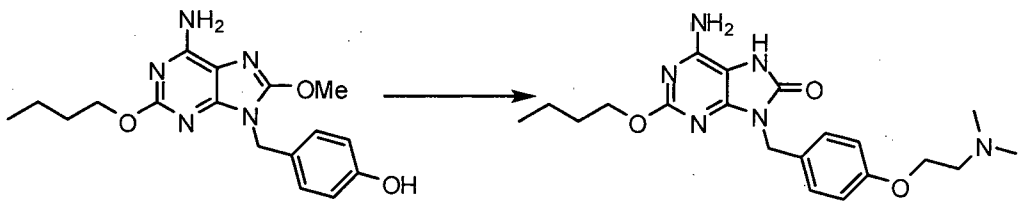
El compuesto obtenido en el Ejemplo 1, Paso (vii) (150 mg, 0,42 mmol), 4-N-Boc-aminopiperidina (200 mg) y diisopropiletilamina (1 ml) se agregó a DMF (5 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, y luego, el solvente se evaporó. Se agregó agua al residuo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH=50/1) para producir un sólido blanco. El sólido obtenido se agregó a HCl /MeOH al 10 %, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml), y al mismo se agregó amoníaco acuoso al 28%. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto del título (114 mg, 64 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7,25 (4H, m), 6,73 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,40 (2H, s), 2,91 (1H, m), 2,77 (2H, d, J = 11,6 Hz), 2,08 (1H, s), 1,81-1,96 (4H, m), 1,64 (2H, m), 1,32-1,53 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 36: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(2-dimetilamino-etoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0106]

[Fórmula química 46]



El compuesto obtenido en el Ejemplo 1, Paso (vi)

(100 mg, 0.3 mmol), N, N-dimetilaminoetilcloruro clorhidrato (100 mg, 0.7 mmol) y carbonato de potasio (140 mg, 1 mmol) se agregó a DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y cloroformo y agua se agregó al residuo para la separación. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido clorhídrico 12N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y luego se neutralizó con amoníaco acuoso al 28%. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto del título (25 mg, 21 %).

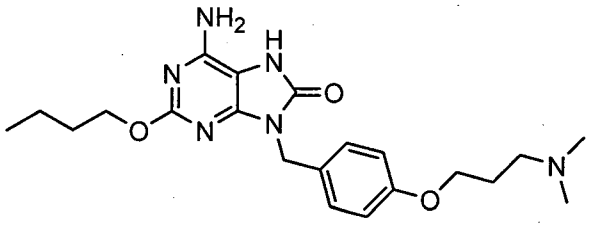
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,93 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,45 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,57 (2H, t, J = 6,0 Hz, 2,18 (6H, s), 1,63 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

De manera similar al Ejemplo 36, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 37 a 39.

Ejemplo 37: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilamino-propoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (67 mg)

[0107]

[Fórmula química 47]



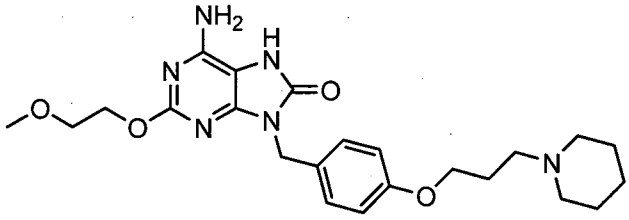
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 7,25 (2H, d, J =

8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (2H, s), 4,78 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,0 Hz, 2,77 (6H, s), 2,02 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 38: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona) (114 mg)

[0108]

[Fórmula química 48]

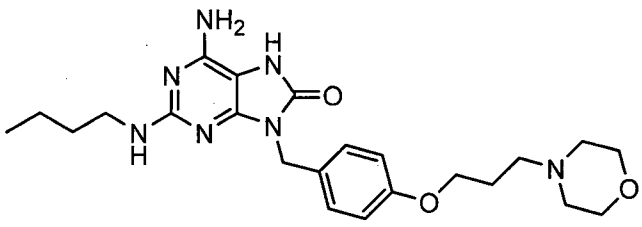


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,92 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,44 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,34 (6H, m), 1,82 (2H, m), 1,46 (4H, m), 1,37 (2H, m).

Ejemplo 39: 6-Amino-2-butilamino-9-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (9 mg)

[0109]

[Fórmula química 49]



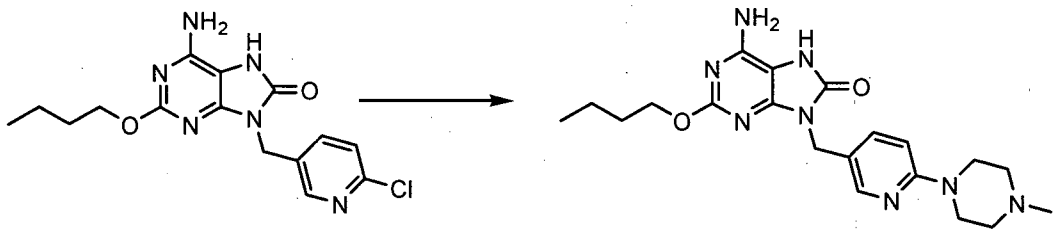
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,20 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,98 (2H, s), 4,69 (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,55 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,18 (2H, m), 2,37 (6H, s), 1,84 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,29 (4H, m), 0,88 (3H, t, J

= 7,2 Hz).

Ejemplo 40: 6-Amino-2-butoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0110]

[Fórmula química 50]



2-Butoxi-9-(6-cloropiridin-3-il)metil-8-oxoadenina (200 mg, 0.57 mmol), el cual se preparó de manera similar al Ejemplo 1, y N-metilpiperazine (10 ml) se calentaron a 170°C durante 10 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua al mismo. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, y se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH/NH_3 al 28 % = 100/3/1) para producir el compuesto del título (190 mg, 81 %).

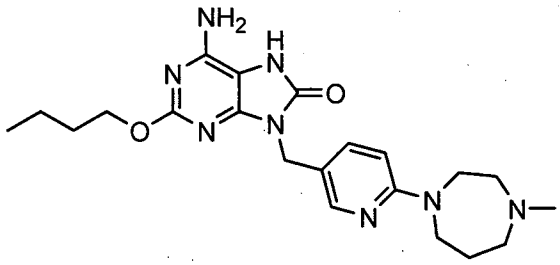
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,44 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,35 (4H, t, J =4,8 Hz), 2,19 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t, J =7,2 Hz).

De manera similar al Ejemplo 40, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 41 a 51.

Ejemplo 41: 6-Amino-2-butoxi-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (125 mg, 64 %)

[0111]

[Fórmula química 51]

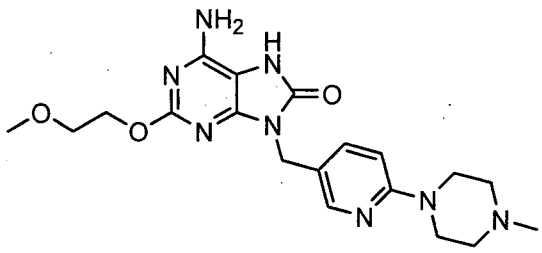


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,92 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,44 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,51 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,21 (3H, s), 1,83 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 42: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (115 mg, 46 %)

[0112]

[Fórmula química 52]



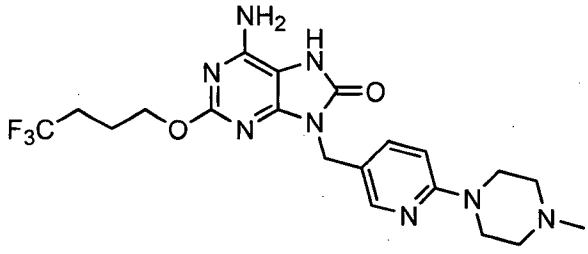
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,93 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,46 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,61 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,44 (4H, m), 3,29 (3H, s), 2,35 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,18 (3H, s).

Ejemplo 43: 6-Amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-

3-ilmetil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (99 mg, 43 %)

[0113]

[Fórmula química 53]

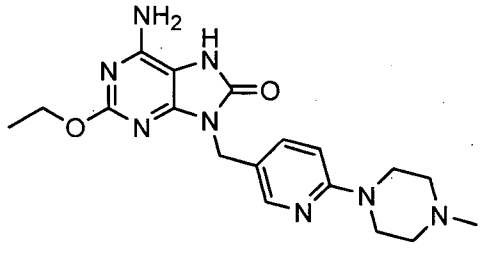


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,48 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,42 (4H, m), 2,37 (6H, m), 2,19 (3H, s), 1,90 (2H, m).

Ejemplo 44: 6-Amino-2-etoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (19 mg, 13 %)

[0114]

[Fórmula química 54]



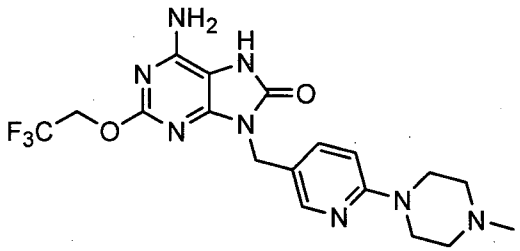
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,91 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,43 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,43 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,35 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,19 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 45: 6-Amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-

il)piridin-3-ilmetil]-2-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (104 mg, 39 %)

[0115]

[Fórmula química 55]

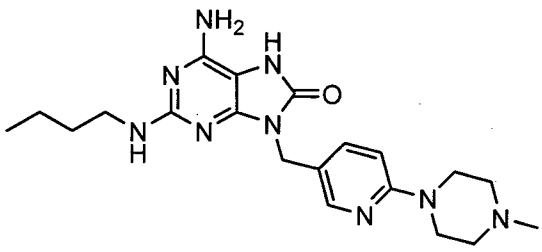


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,05 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,63 (2H, s), 4,89 (2H, q, J = 9,0 Hz), 4,74 (2H, s), 3,43 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,35 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,19 (3H, s).

Ejemplo 46: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (109 mg, 46 %)

[0116]

[Fórmula química 56]

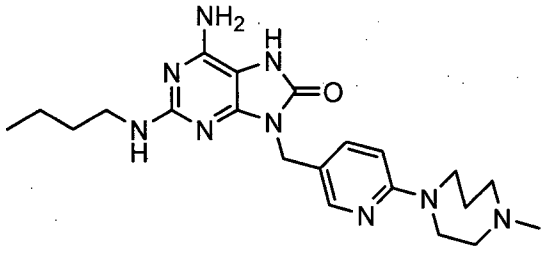


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,59 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,98 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,42 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,34 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,18 (3H, s), 1,46 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 47: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (81 mg, 39 %)

[0117]

[Fórmula química 57]

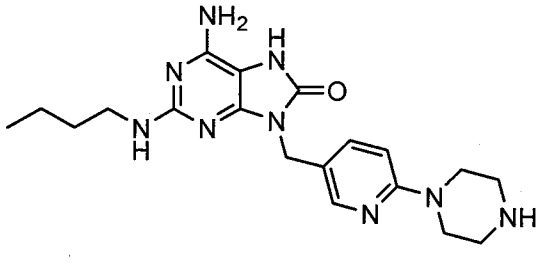


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,58 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,98 (2H, s), 4,64 (2H, s), 3,68 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,52 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,19 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 5,2 Hz), 2,22 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,31 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 48: 6-Amino-2-butilamino-9-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona (79 mg, 35 %)

[0118]

[Fórmula química 58]



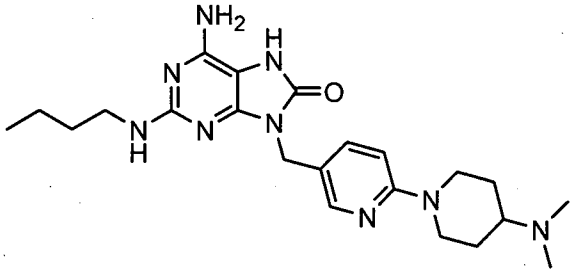
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,59 (1H, brs), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,17 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,97 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,34 (2H, m), 3,19 (4H, m), 2,74 (4H, t, J = 4,8 Hz),

1,47 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 49: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetil-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (96 mg, 45 %)

[0119]

[Fórmula química 59]

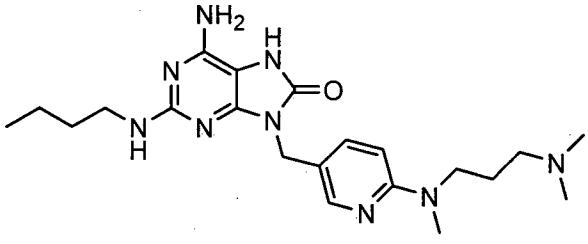


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,59 (1H, s), 8,101 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,98 (2H, s), 4,65 (2H, s), 4,24 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,75 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,15 (6H, s), 1,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,46 (2H, m), 1,26-1,34 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 50: 6-Amino-2-butilamino-9-{6-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona (32 mg, 15 %)

[0120]

[Fórmula química 60]



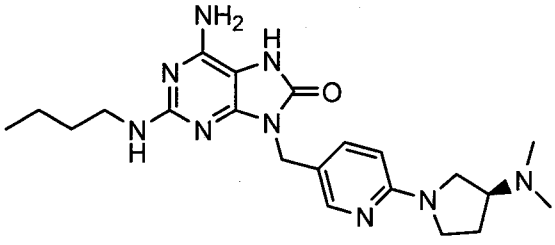
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,58 (1H, brs), 8,08 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,97 (2H, s), 4,64 (2H,

s), 3,46 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,94 (3H, s), 2,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,10 (6H, s), 1,60 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,31 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 51: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (135 mg, 69 %)

[0121]

[Fórmula química 61]

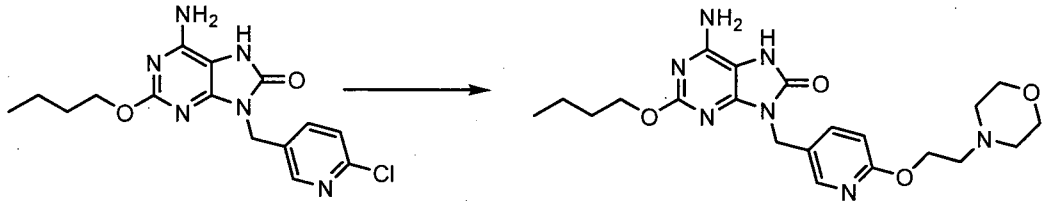


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,60 (1H, brs), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,16 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,94 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,61 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,17-3,27 (3H, m), 3,05 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,09 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,48 (2H, m), 1,31 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 52: 6-Amino-2-butoxi-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0122]

[Fórmula química 62]



2-Butoxi-9-(6-cloropiridin-3-il)metil-8-oxoadenina (200 mg, 0.57 mmol) y sodio (100 mg) se agregó al morfolinoetanol (5 ml), y la mezcla se calentó a 140°C

durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 12N, y se extrajo con una mezcla de $CHCl_3$/EtOH=3/1. El extracto se secó mediante el agregado al mismo de sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de ($CHCl_3$/MeOH=100/3) para producir el compuesto del título (115 mg, 45 %).

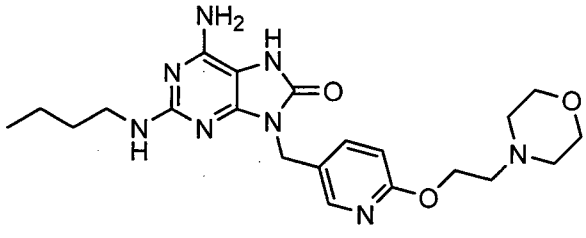
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,45 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,54 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,64 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,42 (4H, m), 1,63 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

De manera similar al Ejemplo 52, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 53 a 55.

Ejemplo 53: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (108 mg, 57 %)

[0123]

[Fórmula química 63]



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,22 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,00 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,55 (4H, m), 3,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,64 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,43 (4H, t, J = 4,4 Hz), 1,45 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2

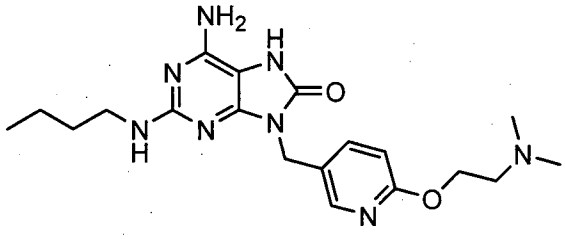
325

Hz).

Ejemplo 54: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(2-dimetil-aminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (27 mg, 13 %)

[0124]

[Fórmula química 64]

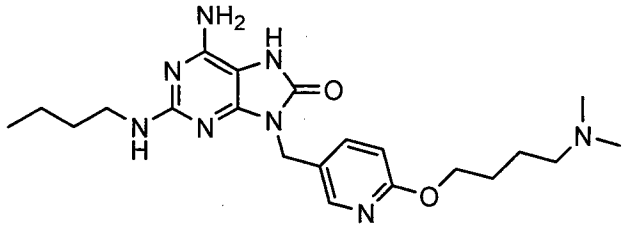


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,64 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,26 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,02 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,56 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,17 (6H, s), 1,45 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 55: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetil-aminobutoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona (24 mg, 15 %)

[0125]

[Fórmula química 65]



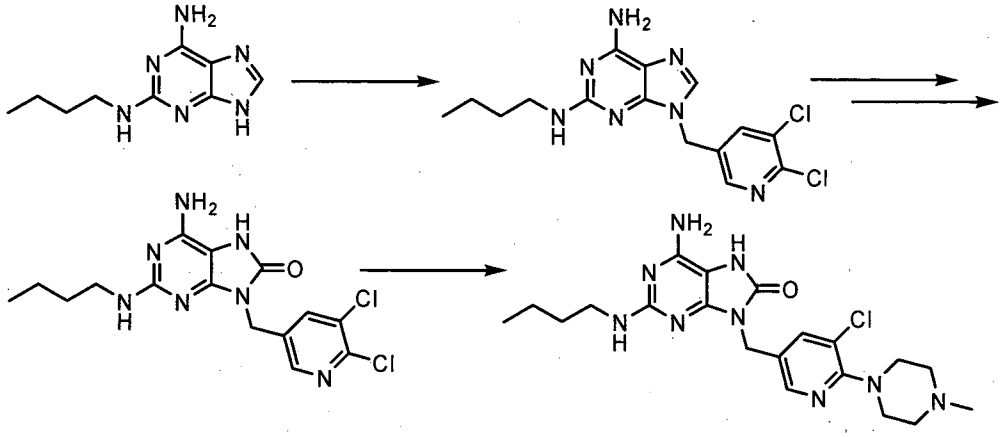
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,63 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,00 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,09 (6H, s), 1,67 (2H, m), 1,44-1,52 (4H, m), 1,30 (2H,

m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 56: 6-Amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0126]

[Fórmula química 66]



2-Butilaminoadenina (300 mg, 1,5 mmol), 5-clorometil-2, 3-dimetilpiridina (400 mg, 2 mmol) y carbonato de potasio (420 mg, 3 mmol) se agregó a DMF (5 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas , y el solvente se evaporó. Al residuo se agregó agua y cloroformo, y la mezcla se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH=50/1) para producir un sólido blanco (480 mg). El sólido obtenido y bromo (320 mg, 2 mmol) se agregaron al cloroformo (10 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. El sólido amarillo precipitado se recolectó mediante filtración, y al mismo se agregó ácido clorhídrico 12N, y se realizó el reflujo a la mezcla durante 6 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se neutralizó con

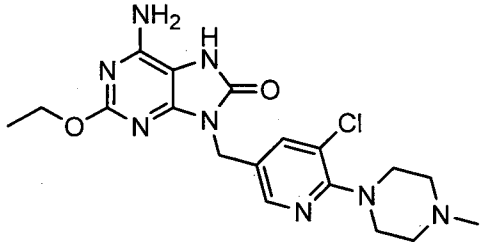
amoníaco acuoso 28 % para producir 2-butilamino-9-(5, 6-dicloropiridin-3-ilmetil)-8-oxoadenina como un sólido blanco (350 mg). Este sólido (200 mg, 0,5 mmol) y N-metilpiperazina (5 ml) se calentaron a 130° durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua al mismo. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH=100/3) para producir el compuesto del título (114 mg, 50 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,64 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,24 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,02 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,18 (4H, m), 2,44 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,21 (3H, s), 1,47 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 57: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona

[0127]

[Fórmula química 67]



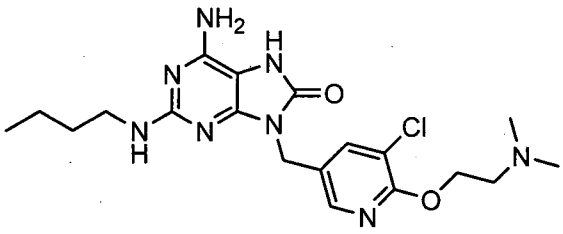
El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 56 (78 mg, 41 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,48 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,17 (4H, m), 2,43 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,21 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 58: 6-Amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0128]

[Fórmula química 68]



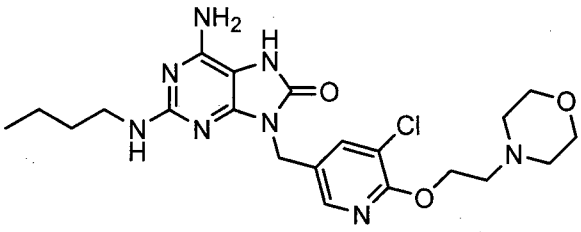
Utilizando el 2-butilamino-9-(5,6-dicloropiridin-3-ilmetil)-8-oxoadenina obtenido en el Ejemplo 56, el compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 52 (104 mg, 54 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,65 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,02 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,40 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,62 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,20 (6H, s), 1,46 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 59: 6-Amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0129]

[Fórmula química 69]



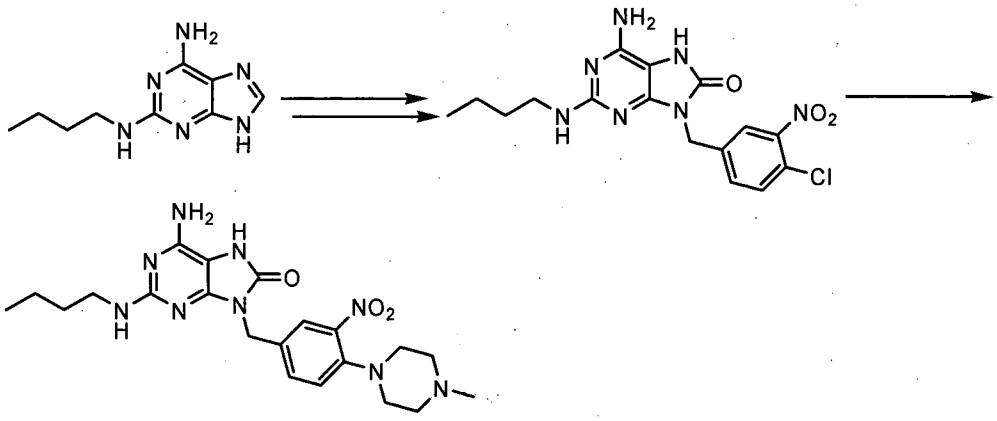
El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 58 (78 mg, 31 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,66 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,25 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,02 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,43 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,54 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,68 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,46 (4H, t, J = 4,4 Hz), 1,45 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 60: 6-Amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrobencil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0130]

[Fórmula química 70]



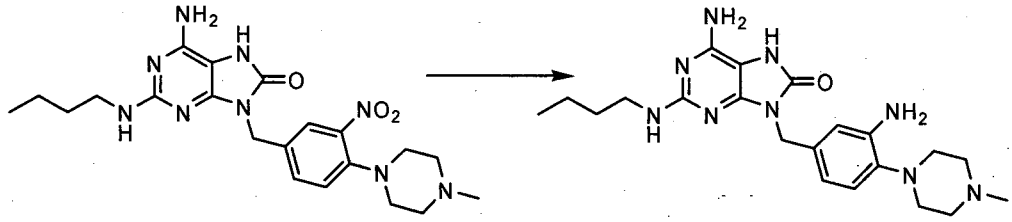
El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 56 (390 mg, 100 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,66 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,02 (2H, s), 4,79 (2H, s), 3,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,95 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,20 (3H, s), 1,45 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 61: 6-Amino-9-[3-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-2-butilamino-7,9-dihidropurin-8-ona

[0131]

[Fórmula química 71]



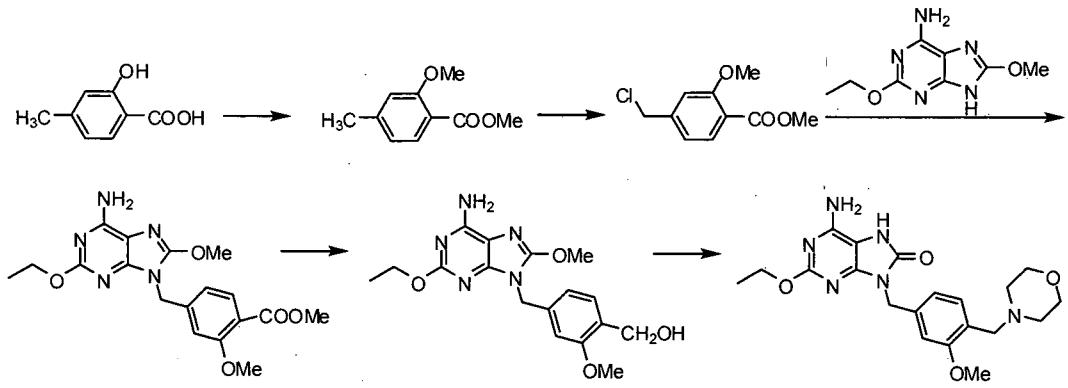
El compuesto del Ejemplo 60 (240 mg, 0,5 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20 % /C (50 mg) se agregaron a metanol (10 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El catalizador se eliminó, y se agregó agua al mismo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (170 mg, 76 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,59 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,60 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,97 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,63 (2H, s), 3,16 (2H, q J = 6,8 Hz), 2,75 (4H, m), 2,49 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,45 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 62: 6-Amino-2-etoxi-9-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0132]

[Fórmula química 72]



Se agregaron ácido 2-Hidroxi-4-metilbenzoico (600 mg, 4 mmol), yoduro de metilo (1.4 g, 10 mmol) y carbonato de

potasio (1.4 g, 10 mmol) a DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y al residuo se agregó acetato de etilo y agua. La mezcla se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y al residuo se agregó NBS (700 mg, 5 mmol), peróxido de benzoílo (100 mg) y tetracloruro de carbono (6 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y el filtrado se lavó con tiosulfato de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se agregó a sal TFA de 2-etoxi-8-metoxiadenina (250 mg, 0.8 mmol), carbonato de potasio (420 mg, 3 mmol) y DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó por evaporación, y se agregaron agua y cloroformo al residuo, y la mezcla se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH=50/1) para producir un sólido blanco (310 mg). Este sólido e hidruro de litio y aluminio (74 mg, 2 mmol) se agregaron a THF (10 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó cloruro de tionilo (0,3 ml) y diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación, y al residuo se agregó morfolina (0,2 ml), diisorpopiletilamina (0,5 ml) y DMF (5ml), y la mezcla se

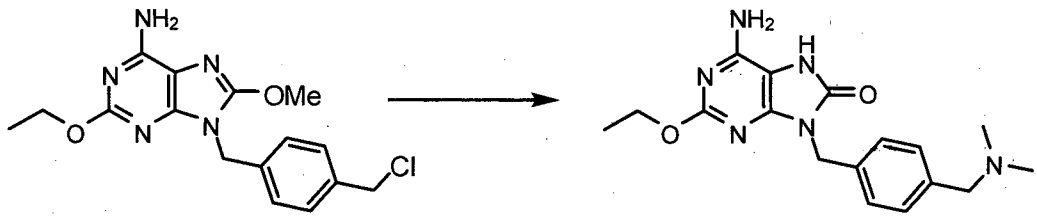
calentó a 80°C agitando durante 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación, y el residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH/28 % NH_3=100/3/2) para producir el compuesto del título (46 mg).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 6,46 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,74 (3H, s), 3,54 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,40 (3H, s), 2,34 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 63: 6-Amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona

[0133]

[Fórmula química 73]



6-Amino-9-(4-clorometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona clorhidrato (0.15 g, 0.41 mmol), el cual se obtuvo de manera similar al Ejemplo 1, se disolvió en DMF (10 ml), y al mismo se agregó una solución acuosa de dimetilamina 40 % (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró por medio de un evaporador, y a la misma se agregó amoníaco acuoso al 1% (5 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se secó, y se recristalizó a partir de metanol/acetonitrilo = 1/1 para producir el compuesto del título (0,080 g) como un

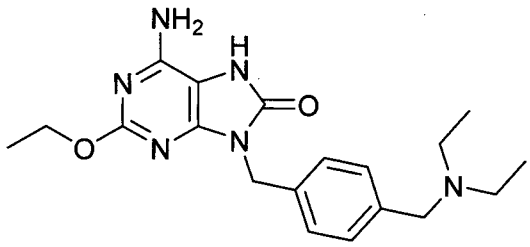
sólido blanco. Rendimiento: 57 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,25-7,20 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,32 (2H, s), 2,10 (s, 6H), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 64: 6-Amino-9-(4-dietilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona

[0134]

[Fórmula química 74]



El compuesto inicial del Ejemplo 63 (0,15 g, 0,41 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), y al mismo se agregó dietilamina (0,22 ml, 2,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se evaporó por medio de un evaporador, y al mismo se agregó amoníaco acuoso al 1% (10 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se secó, y se recristalizó a partir de metanol/acetonitrilo = 1/1 para producir el compuesto del título (0,12 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 81 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 7,25-7,20 (4H, m), 6,44 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,46 (2H, s), 2,40 (4H, q, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,94 (6H, t, J = 7,1 Hz).

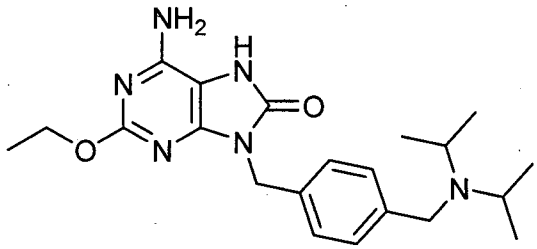
De manera similar al Ejemplo 64, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 65 a 70.

Ejemplo 65: 6-Amino-9-(4-diisopropilaminometil-

bencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona, sólido blanco (Rendimiento: 0,098 g, Rendimiento: 61 %)

[0135]

[Fórmula química 75]

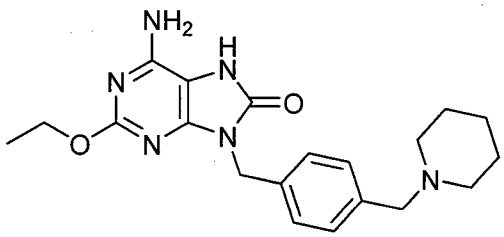


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,93 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,43 (2H, brs), 4,81 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,55 (2H, s), 2,92 (2H, sep, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,95 (12H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 66: 6-Amino-2-etoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona), Sólido blanco, Rendimiento: 0.14 g (90 %).

[0136]

[Fórmula química 76]

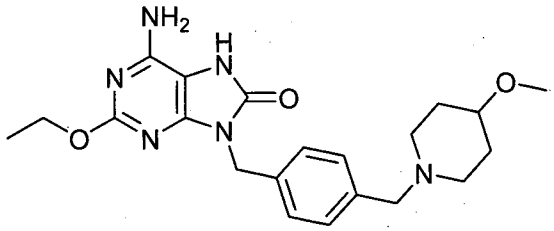


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,25-7,20 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,35 (2H, s), 2,33-2,24 (4H, m), 1,48-1,42 (4H, m), 1,37-1,34 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 67: 6-Amino-2-etoxi-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona, Sólido blanco, Rendimiento: 0,10 g (62 %).

[0137]

[Fórmula química 77]



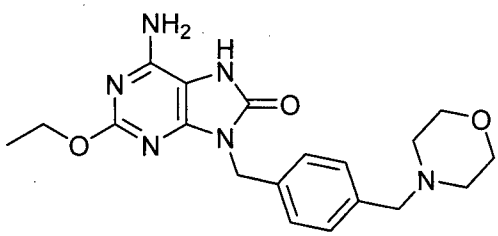
Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 63, Paso (ii) (0,15 g, 0,41 mmol), el compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 64.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,26-7,20 (4H, m), 6,44 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,38 (2H, s), 3,19 (3H, s), 3,16-3,11 (1H, m), 2,60-2,56 (2H, m), 2,05-1,99 (2H, m), 1,79-1,76 (2H, m), 1,42-1,35 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 68: 6-Amino-2-etoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona), Sólido blanco, Rendimiento: 0,11 g (68 %).

[0138]

[Fórmula química 78]

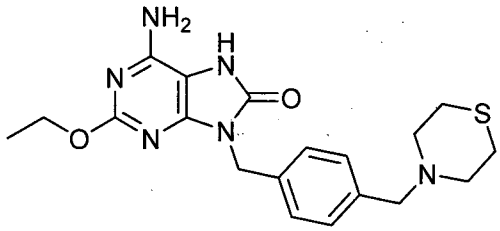


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,25-7,23 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,40 (2H, s), 2,30 (4H, t, J = 4,6 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 69: 6-Amino-2-etoxi-9-(4-tiomorfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona, Sólido blanco, Rendimiento: 0,13 g (80 %).

[0139]

[Fórmula química 79]

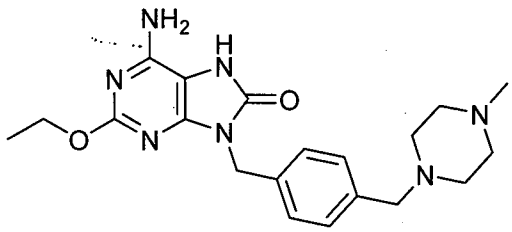


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,26-7,21 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,43 (2H, s), 2,57-2,54 (8H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 70: 6-Amino-2-etoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona, Sólido blanco, Rendimiento: 0,094 g (58 %).

[0140]

[Fórmula química 80]

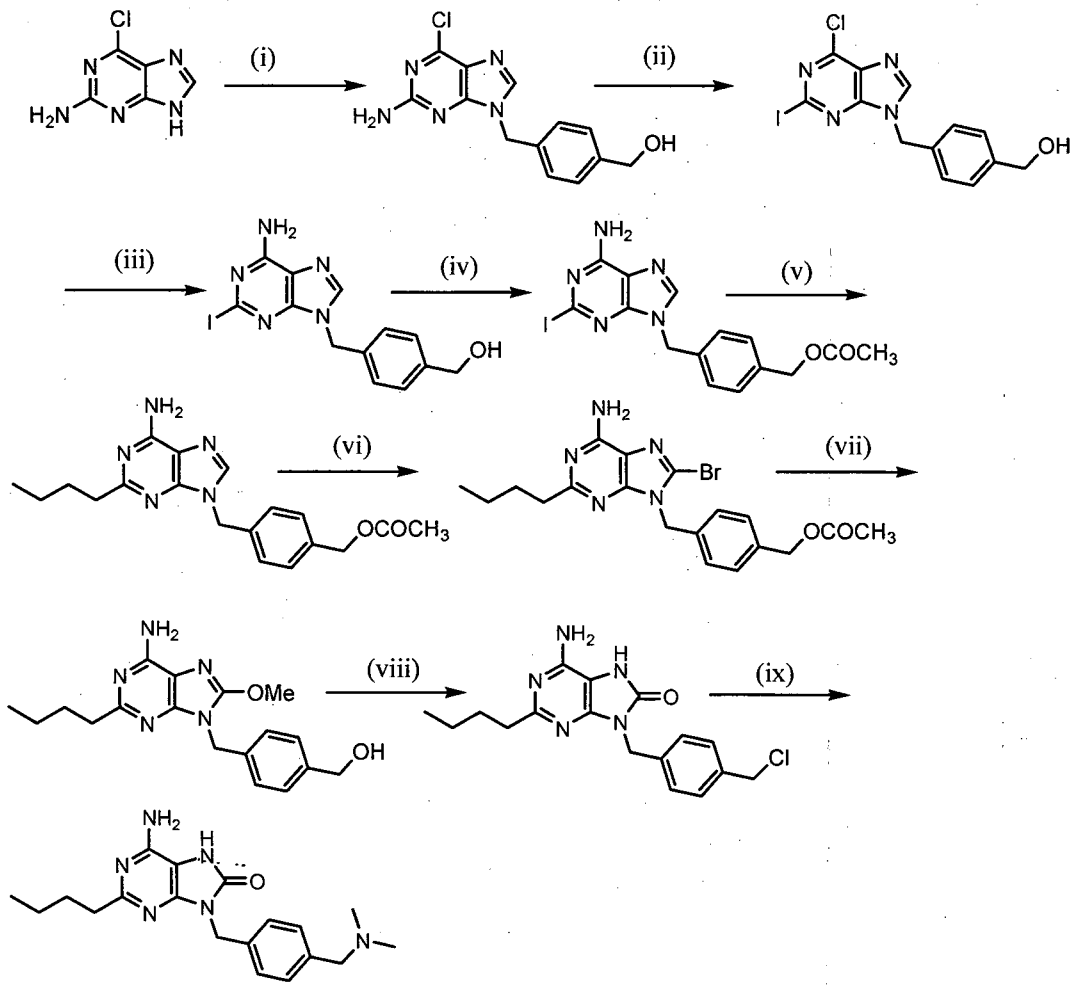


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,26-7,20 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,82 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,38 (2H, s), 2,50-2,10 (8H, m), 2,12 (3H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 71: 6-Amino-2-butil-9-(4-dimetilaminometil-bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0141]

[Fórmula química 81]



Paso (i): [4-(2-Amino-6-cloropurin-9-ilmetil)fenil]-metanol

A una suspensión de 2-amino-6-cloropurina (1,51 g, 8,9 mmol) en DMF (30 ml) se agregó carbonato de potasio (3,69 g, 26,7 mmol) y cloruro (4-hidroximetil)bencil (2,09 g, 13,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El carbonato en el sistema de reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo se agregó agua, y el sólido se recolectó mediante filtración, y además al mismo se agregó cloroformo (30 ml) y acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 30 minutos, y se enfrió hasta 0°C. Los cristales se recolectaron mediante

filtración para producir el compuesto del subtítulo (2,15 g, 7,43 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 84 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,22 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (2H, brs), 5,26 (2H, s), 5,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,7 Hz).

Paso (ii): [4-(6-Cloro-2-iodopurin-9-ilmetil)fenil]-metanol

Al compuesto obtenido en el Paso (i) (1,87 g, 6,44 mmol) se agregó THF (65 ml), y a la suspensión resultante se agregó yoduro de cobre (I) (1,23 g, 6,44 mmol), diiodometano (2,64 ml, 32,8 mmol), y nitrito de isoamilo (2,59 ml, 19,3 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró, y se purificó a través de una columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 100/1) para producir el compuesto del subtítulo (1,34 g, 3,35 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 52 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,97 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,42 (2H, s), 4,74 (2H, s), 1,74 (1H, brs).

Paso (iii): [4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ilmetil)-fenil]metanol

El compuesto obtenido en el Paso (ii) (1,34 g, 3,35 mmol) se disolvió en THF (100 ml), y al mismo se agregó amoníaco acuoso 28% (33 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Luego de la concentración, se agregó agua al residuo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó para producir el compuesto del subtítulo (1,17 g, 3,06

mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 92 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,13 (1H, s), 7,67 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,29 (2H, s), 5,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,6 Hz).

Paso (iv): 4-(6-Amino-2-iodopurin-9-ilmetil)bencil acetato

El compuesto obtenido en el Paso (iii) (1,17 g, 3,06 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), y al mismo se agregó anhídrido acético (0,58 ml, 6,12 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 6,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de la concentración, se agregó agua al residuo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para producir el compuesto del subtítulo (1,30 g, 3,06 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 100 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,15 (1H, s), 7,68 (2H, brs), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,32 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,04 (3H, s).

Paso (v): acetato de 4-(6-Amino-2-butilpurin-9-ilmetil)bencilo

El compuesto obtenido en el Paso (iv) (1,30 g, 3,06 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), y al mismo se agregó tetrakistrifenil fosfina paladio (0,18 g, 0,15 mmol) y, butilbromuro de zinc (solución THF 0,5M, 42 ml, 21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue desactivada con ácido clorhídrico 0,5M, y luego se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se concentró, y se purificó a través de una columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=100/0 a

100/1) para producir el compuesto del subtítulo (0,87 g, 2,45 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 80 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,93 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,21 (2H, brs), 5,37 (2H, s), 5,11 (2H, s), 2,87 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,11 (3H, s), 1,90-1,77 (2H, m), 1,49-1,38 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (vi): acetato de 4-(6-Amino-8-bromo-2-butilpurin-9-ilmetil)bencilo

El compuesto obtenido en el Paso (v) (0,84 g, 2,38 mmol) se disolvió en cloroformo (20 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se agregó acetato de sodio (0,98 g, 11,9 mmol), y a la misma se agregó lentamente gota a gota una solución de bromo (0,76 g, 4,76 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0°, y a la misma se agregó una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se concentró y se purificó a través de una columna de gel de sílice (cloroformo) para producir el compuesto del subtítulo (0,77 g, 1,78 mmol) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 75 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,43 (2H, brs), 5,37 (2H, s), 5,07 (2H, s), 2,80 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,09 (3H, s), 1,83-1,75 (2H, m), 1,44-1,36 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (vii): [4-(6-Amino-2-butil-8-metoxipurin-9-ilmetil)fenil]metanol

El compuesto obtenido en el Paso (vi) (0,77 g, 1,78

mmol) se suspendió en metanol (30 ml), y al mismo se agregó solución acuosa de hidróxido sódico 2M (15 ml), y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 1 hora y media. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con cloroformo tres veces para producir el compuesto del subtítulo (0,61 g, 1,78 mmol) como un sólido marrón pálido. Rendimiento: 100 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (2H, brs), 5,14 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,07 (2H, s), 4,43 (2H, d, J = 4,5 Hz), 4,05 (3H, s), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,72-1,62 (2H, m), 1,36-1,25 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Paso (viii): 6-Amino-2-butil-9-(4-clorometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona clorhidrato

Utilizando el compuesto obtenido en el Paso (vii) (0,61 g, 1,78 mmol), el compuesto del subtítulo se obtuvo de manera similar al Ejemplo 1 (0,64 g, 1,67 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 93 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,89 (1H, brs), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,80 (2H, brs), 4,98 (2H, s), 4,73 (2H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,72-1,62 (2H, m), 1,36-1,24 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Paso (ix): 6-Amino-2-butil-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

Utilizando el compuesto obtenido en el Paso (viii) (0,12 g, 0,32 mmol), el compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 64 (0,076 g, 0,21 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 68 %.

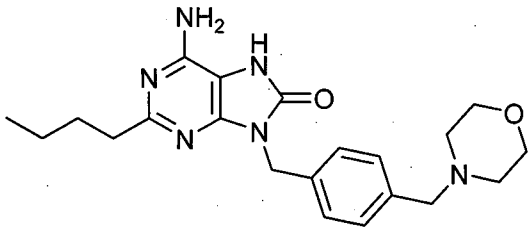
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,13 (1H, brs), 7,24 (2H, d, J =

8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,35 (2H, brs), 4,87 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,09 (6H, s), 1,67-1,58 (2H, m), 1,31-1,22 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 72: 6-Amino-2-butil-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0142]

[Fórmula química 82]



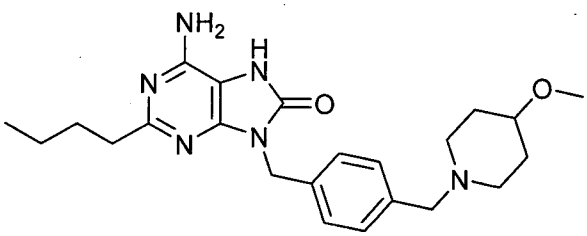
Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 71, Paso (viii) (0,13 g, 0,35 mmol), el compuesto del título (0,095 g, 0,24 mmol) se obtuvo de manera similar al Ejemplo 64 como un sólido blanco. Rendimiento: 68 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ10,12 (1H, brs), 7,30-7,20 (4H, m), 6,35 (2H, brs), 4,87 (2H, s), 3,53 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,43 (2H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,35-2,28 (4H, m), 1,67-1,58 (2H, m), 1,33-1,21 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 73: 6-Amino-2-butil-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona)

[0143]

[Fórmula química 83]



Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 71,

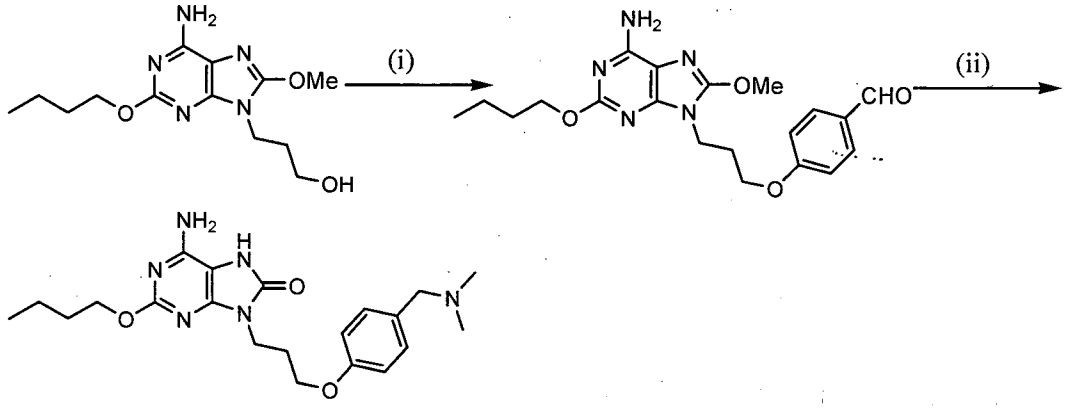
Paso (viii) (0,13 g, 0,35 mmol), el compuesto del título (0,090 g, 0,21 mmol) se obtuvo de manera similar al Ejemplo 64 como un sólido blanco. Rendimiento: 60 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ10,11 (1H, brs), 7,26-7,18 (4H, m), 6,35 (2H, brs), 4,87 (2H, s), 3,36 (2H, s), 3,19 (3H, s), 3,19-3,10 (1H, m), 2,60-2,50 (4H, m), 2,04-1,98 (2H, m), 1,80-1,73 (2H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,38-1,29 (2H, m), 1,29-1,23 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 74: 6-Amino-2-butoxi-9-[3-(4-dimetilamino-metilfenoxi)propil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0144]

[Fórmula química 84]



Paso (i): 4-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxipurin-9-il)propoxi]benzaldehído

2-Butoxi-9-(3-hidroxipropil)-8-metoxiadenina (0.50 g, 1.69 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se agregó 4-hidroxibenzaldehido (0.22 g, 1.77 mmol) y trifenilfosfina (0.49 g, 1.86 mmol), dietil azodicarboxilato (solución de tolueno 2,2M, 0.85 ml, 1.86 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se agregó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada tres

veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró, y el residuo se purificó por medio de una columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/1 a 1/0) para producir el compuesto del subtítulo (0.67 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 99 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9,81 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,25 (2H, brs), 4,13-4,06 (4H, m), 3,98 (2H, t, J= 5,8 Hz), 3,93 (3H, s), 2,23-2,18 (2H, m), 1,67-1,56 (2H, m), 1,40-1,32 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (ii): 6-Amino-2-butoxi-9-[3-(4-dimetilamino-metilfenoxi)propil]-7,9-dihidropurin-8-ona

El compuesto obtenido en el Paso (i) (0,18 g, 0,45 mmol) se disolvió en THF (8 ml), y al mismo se le agregaron a 0°C dimetilamina (THF solución 2M, 1,70 ml, 3,40 mmol) y sodio triacetato borohidruro (0,21 g, 1,00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y a la misma se agregó una solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo dos veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró, y se purificó a través de una columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/amoníaco acuoso al 28%= 100/2/0 a 100/3/1). Luego, al resido se le agregó metanol (2 ml) y ácido clorhídrico 4N / dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se neutralizó con amoníaco acuoso al 4%. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó mediante una columna de gel de

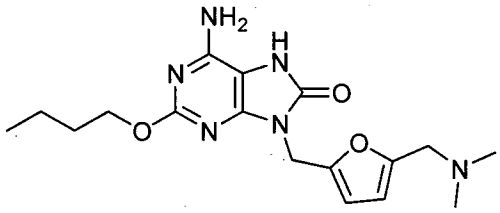
sílice (cloroformo/metanol/amoníaco acuoso al 28%= 100/4/0 a 100/4/1) para producir el compuesto del título (0,080 g, 0,19 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 43 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,85 (1H, brs), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,39 (2H, brs), 4,05 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,96 (2H, t, J= 5,9 Hz), 3,84 (2H, t, J= 6,7 Hz), 3,27 (2H, s), 2,09 (6H, s), 2,09-2,03 (2H, m), 1,60-1,53 (2H, m), 1,38-1,30 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 75: 6-Amino-2-butoxi-9-(5-dimetilaminometil-furano-2-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0145]

[Fórmula química 85]



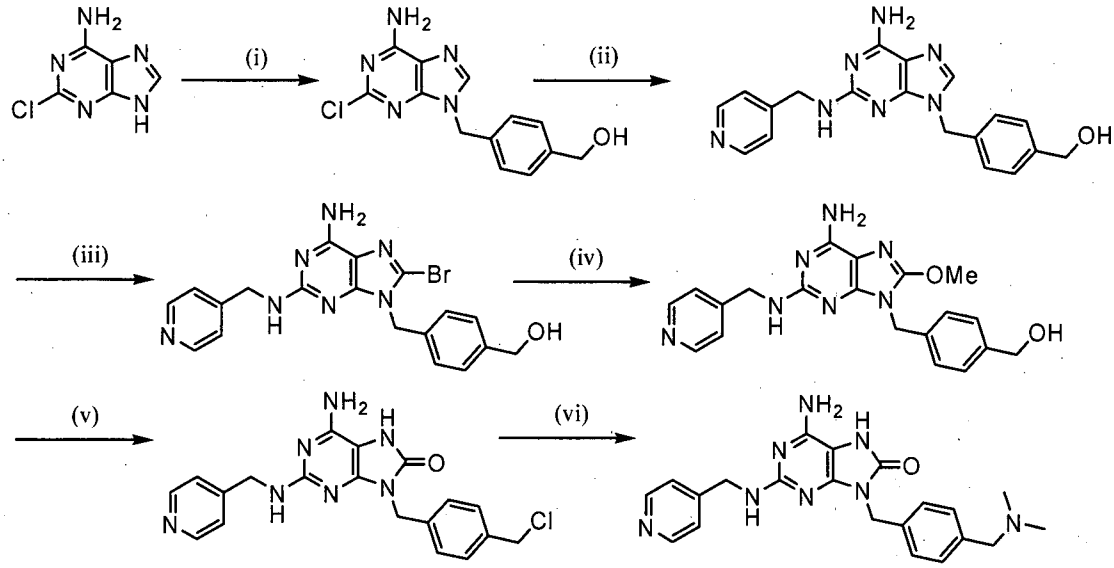
El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 1.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 10,73 (1H, brs), 6,84 (2H, brs), 6,32 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,01 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,37 (2H, s), 2,29 (6H, s), 1,83-1,73 (2H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 76: 6-Amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0146]

[Fórmula química 86]



Paso (i): 2-Cloro-9-(4-hidroximetilbencil)adenina

A una solución de 2-cloro-6-aminopurina (1,69 g, 10 mmol) en DMF (50 ml, 0,2M) se agregó K_2CO_3 (4,15 g, 3,0 eq) y alcohol 4-clorometilbencílico (2,34 g, 1,5 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la misma se agregaron agua (1.0 L) y 10 % MeOH-$CHCl_3$ (1.0 L x 2), y la mezcla se separó. Las capas orgánicas se combinaron, y se lavó con agua y una solución salina saturada (500 ml). El solvente se eliminó por evaporación, y al residuo resultante se agregó acetato de etilo (20 ml) y hexano (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora de manera que se completara la cristalización. Los cristales precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavó con hexano (200 ml), y se secó al vacío a 40° para producir el compuesto del subtítulo como cristales de color marrón pálido (2,32 g). Rendimiento: 80 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ8,25 (1H, s), 7,80 (2H, brs), 7,29 (2H, d), 7,23 (2H, d), 5,31 (2H, s), 5,18 (1H, t), 4,46

(2H, d).

Paso (ii): 2-(4-Piridilmetilamino)-9-(4-hidroximetilbencil)adenina

A una solución del compuesto obtenido en el Paso (i) (2,90 g, 10 mmol) en NMP (20 ml, 0,5M) se agregó iPr_2EtN (3,88 g, 3,0 eq) y 4-piridilmetilamina (5,0 ml, 25 %v/v.), y la mezcla se agitó a 180°C durante 20 horas bajo agitación en un autoclave. Luego de confirmar la desaparición del compuesto inicial mediante LCMS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la misma agua (500 ml) y 5 % MeOH-$CHCl_3$ (1,0 l x 2) y se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con una solución salina saturada (500 ml). El solvente se eliminó por evaporación, y el residuo se aisló a través de una cromatografía en columna (SiO_2: el solvente desarrollado: $CHCl_3$ → 2 % MeOH-$CHCl_3$ → 5 % MeOH-$CHCl_3$), y acetona (20 ml) se agregaron al producto amorfo obtenido de color marrón pálido para el lavado de repulpe. Los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración, se secó al vacío para producir el compuesto del subtítulo (900 mg) como cristales blancos. Rendimiento: 25 %.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,44 (2H, dd), 7,79 (1H, s), 7,30 (2H, dd), 7,14-7,19 (4H, m), 6,97 (1H, t), 6,72 (2H, brs), 5,13 (1H, t), 5,09 (2H, s), 4,48 (2H, d), 4,43 (2H, d).

Paso (iii): 8-Bromo-2-(4-piridilmetilamino)-9-(4-hidroximetilbencil)adenina

A una solución del compuesto obtenido en el Paso (ii) (460 mg, 1,27 mmol) en MeOH-cloroformo 10 % (46 ml) se agregó gota a gota una solución de bromo (203 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (12,7 ml, 0,1M) a 0°C

durante un período de 30 minutos. Luego de confirmar la desaparición del compuesto inicial mediante LCMS, a la mezcla se agregó una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución saturada de tiosulfato sódico(100 ml) de manera tal que la reacción se desactivara. Esta solución de reacción se extrajo mediante la separación en agua (100 ml) y el 25 % EtOH-cloroformo (500 ml x 2), y el solvente se eliminaron por evaporación. A los cristales rosa pálido resultantes se les agregó acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora para lavado de repulpe. El residuo se recolectó mediante filtración y se secó al vacío (40°C) para producir el compuesto del subtítulo (548 mg) como cristales de color rosa pálido. Rendimiento: 98,0 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,44 (2H, dd), 7,29 (2H, d), 7,16-7,19 (3H, m), 7,09 (2H, d), 6,97 (2H, brs), 5,18 (1H, t), 5,09 (2H, s), 4,47 (2H, d), 4,43 (2H, d).

Paso (iv): 8-Metoxi-2-(4-piridilmetilamino)-9-(4-hidroximetilbencil)adenina

A una suspensión del compuesto obtenido en el Paso (iii) (352 mg, 0.8 mmol) en metanol (200 ml, aprox. 5.0 x 10^{-3}M) se agregó metóxido de potasio (1.12 g, 20 eq.), y la mezcla se calentó agitando en un autoclave a 120° durante 12 horas. Luego de confirmar la desaparición del compuesto inicial mediante LCMS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se agregaron agua (300 ml) y 25 % EtOH-cloroformo (500 ml x 2). La mezcla se separó y el solvente se eliminó por evaporación. Al residuo se agregó acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se

sometió a cristalización con ultrasonido, y luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora para lavado de repulpe. La mezcla se filtró, y el residuo se secó al vacío (40°C) para producir el compuesto del subtítulo (250 mg) como cristales blancos. Rendimiento: 80 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8.44 (2H, dd), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.87 (1H, t), 6.41 (2H, brs), 5.15 (1H, t), 4.89 (2H, brs), 4.42-4.45 (4H, m), 3.98 (3H, s).

Paso (v): 2-(4-Piridilmetilamino)-9-(4-clorometil-bencil)-8-oxoadenina

A una suspensión del compuesto obtenido en el Paso (iv) (200 mg, 0.512 mmol) en $CHCl_3$ (51 ml, 0.01M) se agregó $SOCl_2$ (1,8 ml, 50 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de confirmar la desaparición del compuesto inicial, el solvente se eliminó por evaporación para producir el compuesto del subtítulo (205 mg) como cristales blancos. Rendimiento: 100 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,1 (1H, brs), 8,80 (2H, d), 8,17-8,55 (2H, brs), 7,97 (2H, s), 7,25 (2H, d), 7,04 (2H, d), 4,80 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,71 (2H, s).

Paso (vi): 6-Amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-7,9-dihidropurin-8-ona

El compuesto obtenido en el Paso (v) (74 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), y al mismo se agregó dimetilamina (solución de THF 2,0M, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró por medio de un evaporador, y a la misma se le agregó a 0°C amoníaco acuoso 1% (6 ml). El sólido

precipitado se recolectó mediante filtración y se purificó a través de una columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco. Rendimiento: 27 %.

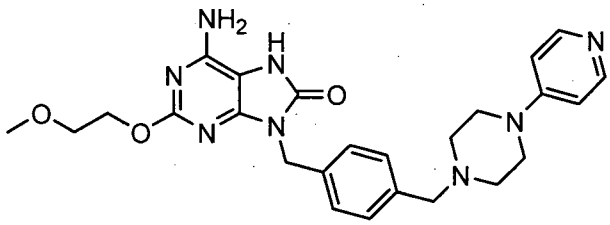
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,65 (1H, brs), 8,42 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,20-7,10 (4H, m), 6,96 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,07 (2H, brs), 4,73 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,31 (2H, s), 2,10 (6H, s).

De manera similar al Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 77 a 81.

Ejemplo 77: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona (165 mg, 82 %)

[0147]

[Fórmula química 87]



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,28 (4H, m), 6,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,49 (2H, s), 4,85 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,47 (2H, s), 3,28 (7H, m), 2,44 (4H, m).

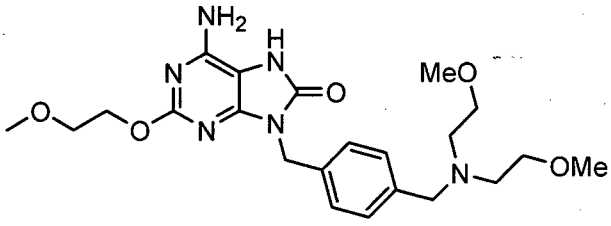
Ejemplo 78: 6-Amino-9-(4-{[bis-(2-metoxietil)-amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona (108 mg, 56 %)

[0148]

[Fórmula química 88]

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,26 (4H, m), 6,48 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (4H,

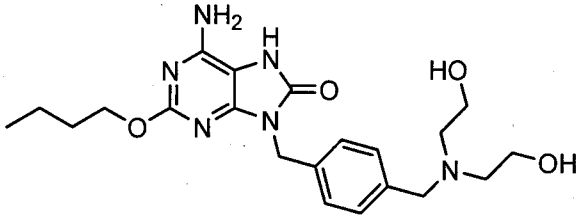
m), 3,44 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,19 (6H, s), 2,59 (4H, t, J = 6,0 Hz).



Ejemplo 79: 6-Amino-9-(4-{[bis(2-hidroxietil)-amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona (94 mg, 39 %)

[0149]

[Fórmula química 89]

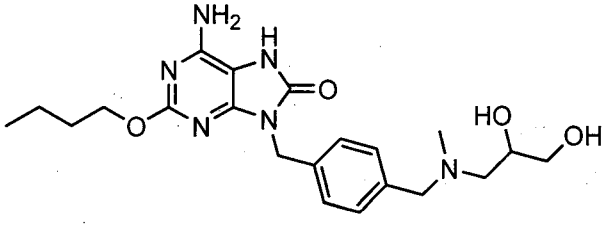


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,93 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,44 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 5,2Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (2H, s), 3,42 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 80: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-{[(2, 3-dihidroxipropil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (136 mg, 57 %)

[0150]

[Fórmula química 90]



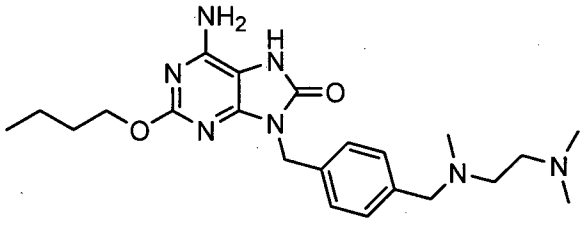
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 7,24 (4H, m), 6,44

(2H, s), 4,83 (2H, s), 4,47 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,62 (2H, m), 3,44 (2H, q, J = 12,2 Hz), 2,39 (1H, q, J = 5,6 Hz), 2,26 (1H, q, J = 5,6 Hz), 2,10 (3H, s), 1,62 (2H, m), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 81: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-{[(2-dimetilamino-etil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona (92 mg, 47 %)

[0151]

[Fórmula química 91]

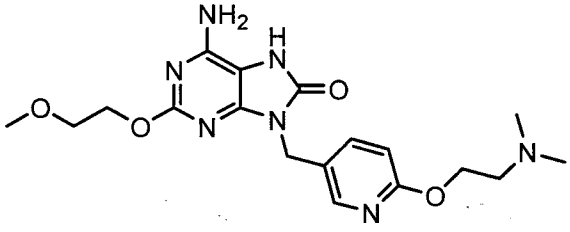


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,22 (4H, m), 6,44 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,41 (1H, s), 2,30-2,40 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,08 (6H, s), 1,62 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 82: 6-Amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)-piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0152]

[Fórmula química 92]



[0153]

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 52 (74 mg, 38 %).

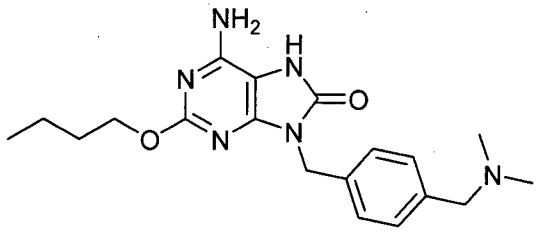
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,47 (2H, s), 4,79 (2H, s), 4,28 (4H, m), 3,59 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,56 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,19 (6H, s).

De manera similar al Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 83 a 84.

Ejemplo 83: 6-Amino-2-butoxi-9-(4-dimetilaminometil-bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona

[0154]

[Fórmula química 93]

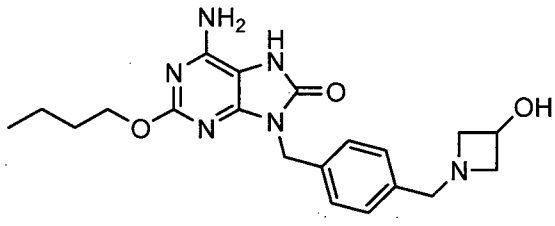


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 7,28-7,18 (4H, m), 6,45 (2H, brs), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,30 (2H, s), 2,10 (6H, s), 1,67-1,55 (2H, m), 1,44-1,28 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 84: 6-Amino-2-butoxi-9-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona

[0155]

[Fórmula química 94]



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,94 (1H, s), 7,22 (4H, m), 6,45 (2H, s), 5,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,81 (2H, s), 4,15 (3H, m), 3,49 (2H, s), 3,44 (2H, m), 2,71 (2H, m), 1,62 (2H,

m), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

[0156]

Ejemplo 85: Ensayo del indicador de TLR7 humano

Las células HEK 293, a las cuales se introdujeron de manera estable un plásmido TLR7 humano o TLR7 de rata y plásmido indicador (NF-kB-SEAP), se suspendieron en medio DMEM(10 % FBS, 1 % NEAA, 10 ug/ml blastocidina S HCl, 100 ug/ml Zeocina), y se sembraron en una placa de 96 pocillos en una cantidad de 90 µl/pocillo (hTLR7/seap-293: 20.000 células/pocillo, rTLR7/seap-293: 25.000 células/pocillo).

Un compuesto de prueba (solución de reserva de DMSO (2 µl) se diluyó en 100 veces con el medio (200 µl)) se agregó a las células sembradas en la placa de 96 pocillos en una cantidad de 10 µl/pocillo (concentración final: 1nM a 10µM, relación común: 3). El lado de la placa se sacudió suavemente para agitar el contenido de la misma, y la placa se incubó durante 20 horas en una incubadora de CO_2. A las células que se estimularon con un compuesto de prueba se les agregó un sustrato para ensayo indicador (sustrato para SEAP, pNPP) en una cantidad de 50 µl/pocillo. En el minuto después del agregado del sustrato, la solución para desactivar la reacción (NaOH 4N) se agregó a la placa en una cantidad de 50 µl/pocillo con el fin de desactivar la reacción enzimática. Se aplicó a la placa un sellado superior A, y se midió la absorción a 405 nm por medio de un lector de microplacas.

La actividad de unión del TLR7 humano (EC_{50}) de cada compuesto se muestra en el Cuadro 1.

[0157]

[Cuadro 1]

Compuesto	EC_{50} (nM)
Ejemplo 1	7,2
Ejemplo 2	0,9
Ejemplo 3	1,8
Ejemplo 4	2,5
Ejemplo 5	2,7
Ejemplo 13	18,7
Ejemplo 23	14,8
Ejemplo 29	7,6
Ejemplo 37	1,1
Ejemplo 56	1,3
Ejemplo 58	3,7
Ejemplo 68	5,5

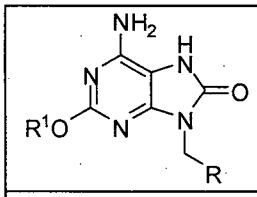
[0158]

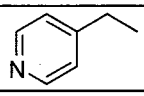
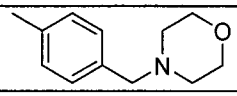
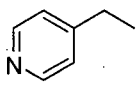
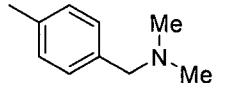
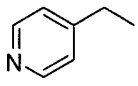
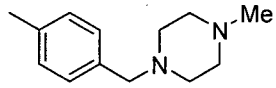
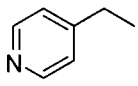
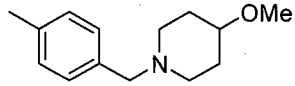
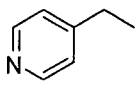
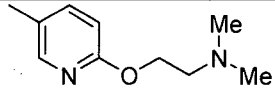
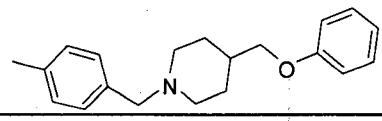
Ejemplo 86:

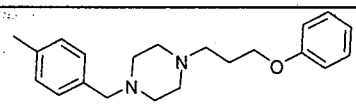
De manera similar al Ejemplo 1, se pueden preparar los compuestos conforme a lo detallado en el Cuadro 2.

[0159]

[Cuadro 2]



Compuesto No.	R^1-	-R
Compuesto 86-1		
Compuesto 86-2		
Compuesto 86-3		
Compuesto 86-4		
Compuesto 86-5		
Compuesto 86-6	Bu-	

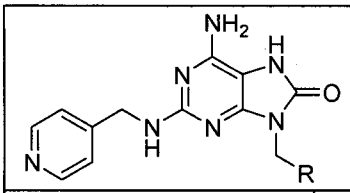
Compuesto 86-7	Bu-	

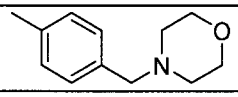
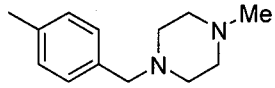
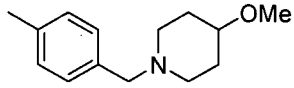
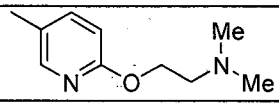
Ejemplo 87:

De manera similar al Ejemplo 76, se pueden preparar los compuestos conforme a lo detallado en el Cuadro 3.

[0160]

[Cuadro 3]



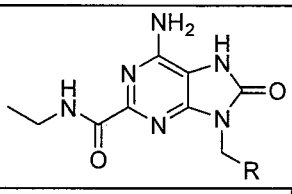
Compuesto No.	-R
Compuesto 87-1	
Compuesto 87-2	
Compuesto 87-3	
Compuesto 87-4	

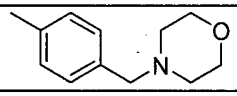
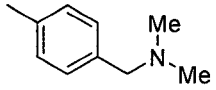
Ejemplo 88:

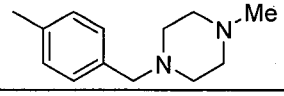
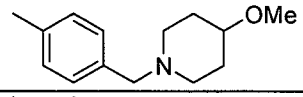
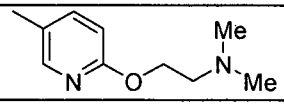
Los compuestos conforme a lo detallado en el Cuadro 4 pueden prepararse por medio de un método revelado en la presente descripción.

[0161]

[Cuadro 4]



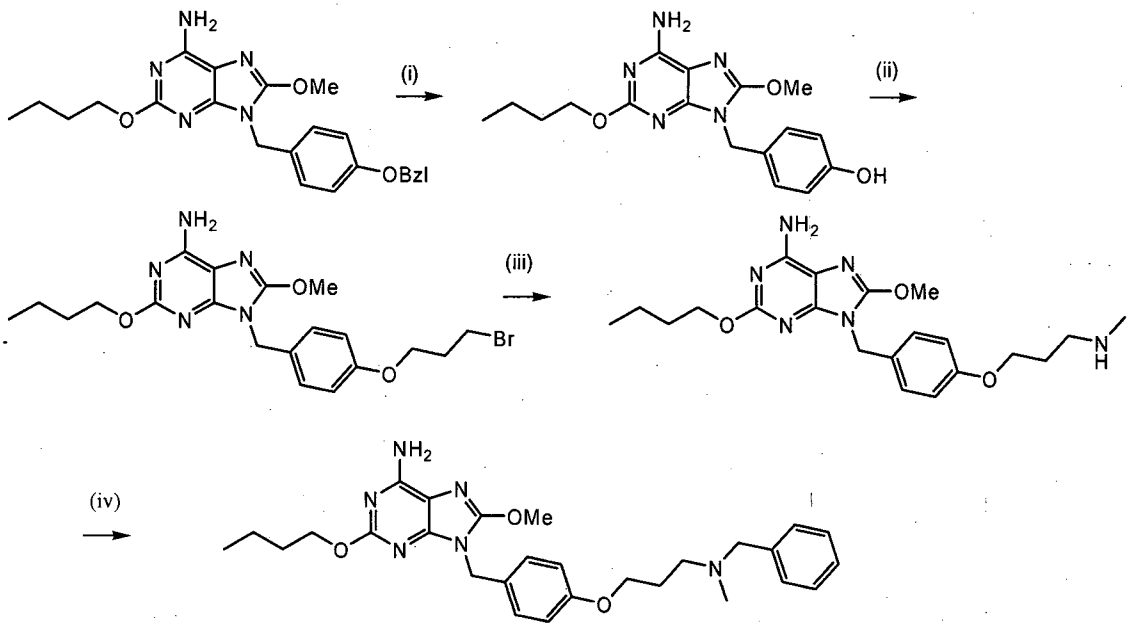
Compuesto No.	-R
Compuesto 88-1	
Compuesto 88-2	

Compuesto 88-3	
Compuesto 88-4	
Compuesto 88-5	

Ejemplo 89: 2-Butoxi-7, 8-dihidro-9-[(3-[{N-metil-N-bencil}amino]propoxi)bencil]-8-oxoadenina

[0162]

[Fórmula química 95]



Paso (i): 2-Butoxi-9-(4-hidroxibencil)-8-metoxi-adenina

9-(4-Benciloxibencil)-2-butoxi-8-metoxiadenina (9,04 g, 20,9 mmol), el cual se sintetizó utilizando 2-butoxiadenina (7,2 g, 34,8 mmol) de manera similar al Ejemplo 1, se disolvió en THF (150 ml), y al mismo se agregó 20 % $Pd(OH)_2/C$ (2,0 g), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 9 horas. La mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El sólido precipitado se lavó con hexano para producir el compuesto del subtítulo (7,18 g) como un sólido blanco.

Rendimiento: 100 %

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ9,44 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (2H, brs), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,89 (2H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (3H, s), 1,65 (2H, tt, J = 7,5 Hz, 6,6 Hz), 1,40 (2H, tq, J = 7,5 Hz, 7,3 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Paso (ii): 9-[4-(3-Bromopropoxi)bencil]-2-butoxi-8-metoxiadenina

El compuesto obtenido en el Paso (i) (1,50 g, 4,37 mmol) se disolvió en DMF (50 ml), y al mismo se agregó 1, 3-dibromopropano (4,4 ml, 43,7mmol) y carbonato de potasio (0,60 g, 4,37mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 6 horas. El solvente se eliminó por evaporación, y se agregó agua al mismo. La mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del subtítulo (0.48 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 24 %

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,26 (2H, brs), 5,03 (2H, s), 4,31 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,09 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,29 (2H, tt, J = 6,4 Hz, 5,8 Hz), 1,78 (2H, tt, J = 7,5 Hz, 6,6 Hz), 1,50 (2H, tq, J = 7,5 Hz, 7,4 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (iii): 2-Butoxi-8-metoxi-9-[4-(3-metilamino-propoxi)bencil]adenina

El compuesto obtenido en el Paso (ii) (0,15 g, 0,32 mmol) se disolvió en THF (3 ml), y al mismo se agregó una

solución de metilamina/metanol al 30 % (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. El solvente se eliminó por evaporación, y el residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del subtítulo (0.13 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 100 %

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,51 (2H, brs), 5,00 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,09 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,20 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,72 (3H, s), 2,37 (2H, tt, J = 7,4 Hz, 5,8 Hz), 1,76 (2H, tt, J = 7,6 Hz, 6,8 Hz), 1,47 (2H, tq, J = 7,6 Hz, 7,4 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz).

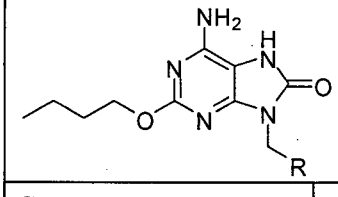
Paso (iv):

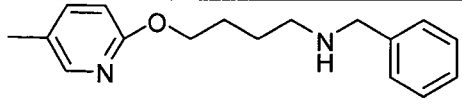
El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto obtenido en el Paso (iii) con bromuro de bencilo en acetonitrilo en presencia de carbonato de potasio.

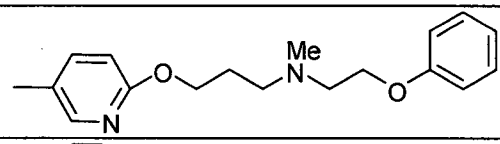
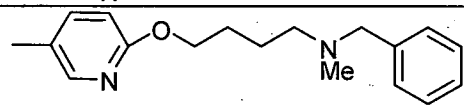
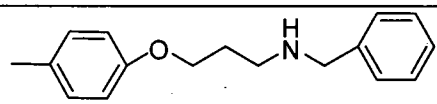
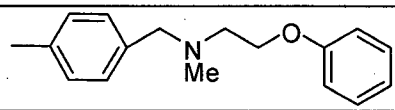
Además, los compuestos conforme a lo detallado en el siguiente Cuadro 5 pueden prepararse de manera similar al método revelado en los Pasos (i) a (iv) anteriores y al Ejemplo 52.

[0163]

[Cuadro 5]



Compuesto No.	-R
Compuesto 89-1	

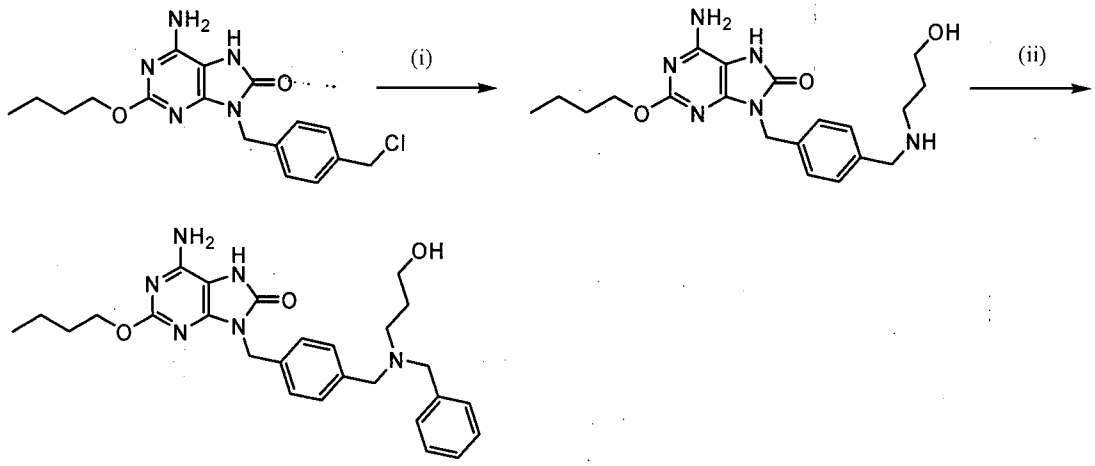
Compuesto 89-2	
Compuesto 89-3	
Compuesto 89-4	
Compuesto 89-5	

Ejemplo 90

2-Butoxi-7,8-dihidro-9-(4-{N-(3-hidroxipropil)-N-bencilaminometil}bencil)-8-oxoadenina

[0164]

[Fórmula química 96]



[0165]

Paso (i): 2-Butoxi-7,8-dihidro-9-{4-[N-(3-hidroxi-propil)aminometil]bencil}-8-oxoadenina

A 2-butoxi-7,8-dihidro-9-{4-clorometilbencil}-8-oxoadenina (7,2 g, 19,6mmol) se agregó DMF (140 ml), y al mismo se agregó aminopropanol (15g, 199 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua (320 ml) a la misma, y el sólido

precipitado se recolectó mediante filtración y se secó para producir el compuesto del subtítulo (7,8 g, 19,6 mmol) como sólido amarillo blanco. Rendimiento: 99 %

^{1}H RMN (DMSO-d_6)δ 7,25 (2H, bs) (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,57 (2H, brs), 4,81 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,61 (2H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,66-1,58 (2H, m), 1,58-1,51 (2H, m), 2,52-2,48 (2H, m), 1,42-1,32 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Paso (ii): 2-Butoxi-7, 8-dihidro-9-(4-{N-(3-hidroxipropil)-N-bencilaminometil}bencil)-8-oxoadenina

El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto obtenido en el Paso (i) con bromuro de bencilo en DMF en presencia de carbonato de potasio.

Los compuestos 88-2 y 88-3 conforme a lo detallado en el siguiente Cuadro 6 pueden obtenerse de manera similar al anterior Paso (i), (ii).

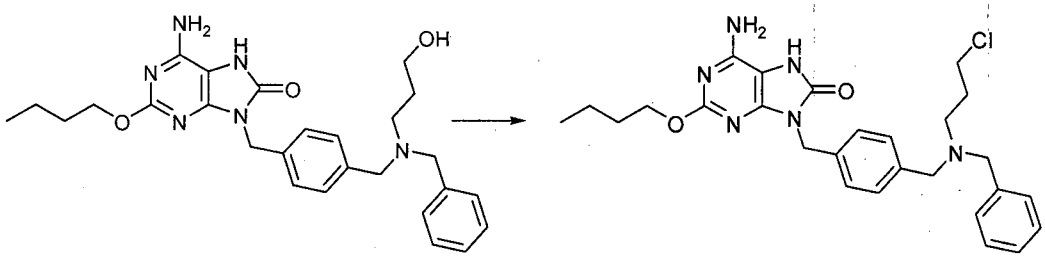
[0166]

Ejemplo 91

2-Butoxi-9-(4-{N-(3-cloropropil)-N-bencilamino-metil}bencil)-7,8-dihidro-8-oxoadenina

[0167]

[Fórmula química 97]



El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90 con

cloruro de tionilo en diclorometano.

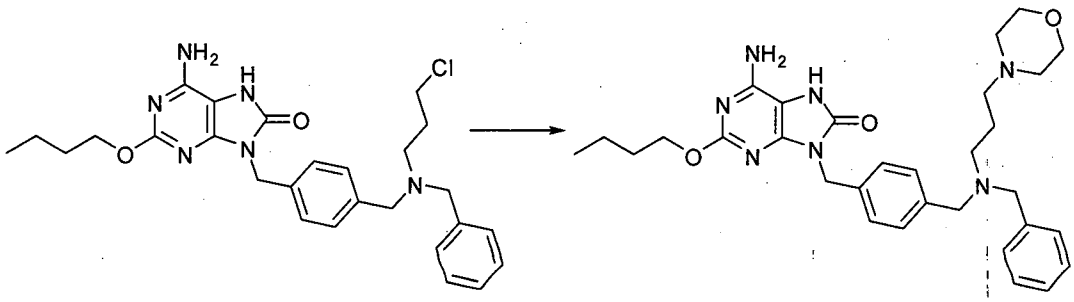
[0168]

Ejemplo 92

2-Butoxi-7,8-dihidro-9-(4-{N-bencil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)aminometil}bencil)-8-oxoadenina

[0169]

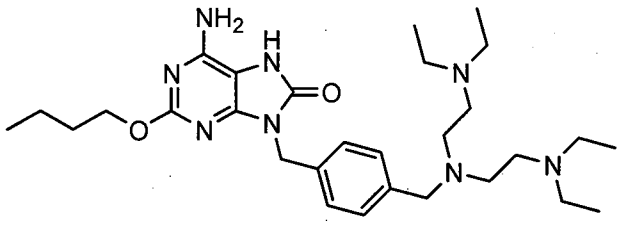
[Fórmula química 98]



El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo 91 con morfolina.

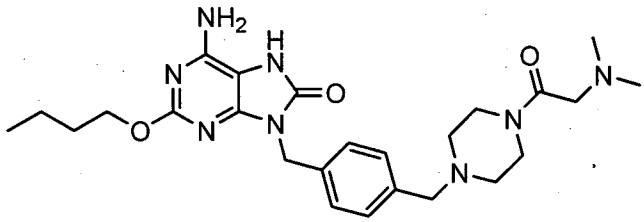
De manera similar al Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 93 a 103.

Ejemplo 93: 6-Amino-9-(4-{[bis(2-dietilamino-etil)amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona



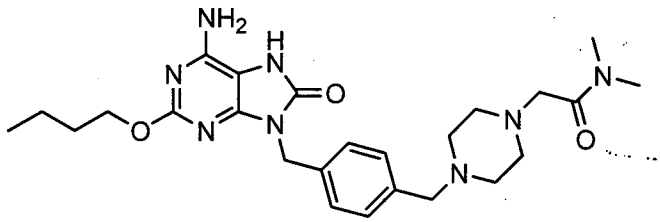
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,25 (4H, m), 6,44 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,54 (2H, s), 2,35-2,46 (16H, m), 1,62 (2H, m), 1,37 (8H, m), 0,85-0,93 (15H, m).

Ejemplo 94: 6-Amino-2-butoxi-9-{4-[4-(2-dimetil-aminoacetil)piperazin-1-ilmetil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona)



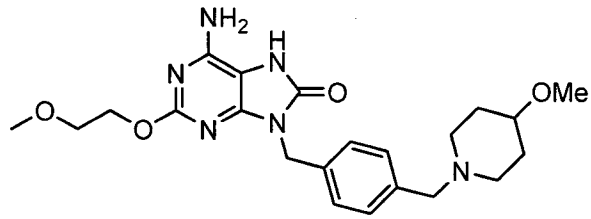
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,25 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,49 (2H, m), 3,41 (4H, m), 3,02 (2H, s), 2,33 (4H, m), 2,26 (2H, m), 2,15 (6H, s), 1,63 (2H, m), 1,37 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 95: 2-{4-[4-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]-piperazin-1-il}-N, N-dimetilacetamida



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,45 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,39 (2H, s), 3,08 (2H, s), 2,99 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,33 (8H, m), 1,63 (2H, m), 1,37 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 6,4 Hz).

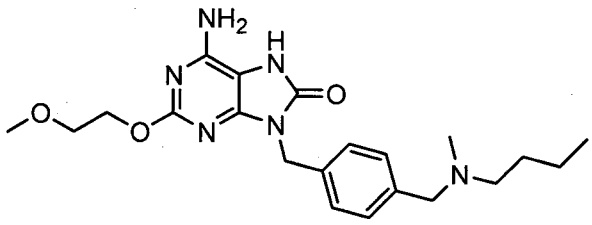
Ejemplo 96: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,47 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,14 (1H, m), 2,59 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,78 (2H, m),

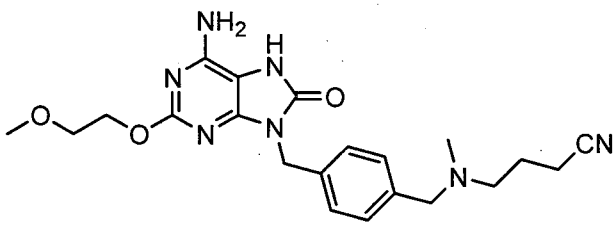
1,38 (2H, m).

Ejemplo 97: 6-Amino-9-{4-[(butilmetil-amino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



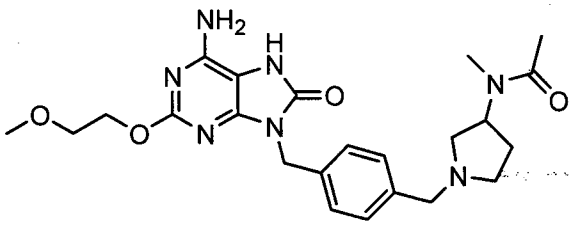
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,47 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,27 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,06 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 98: 4-({4-[6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}metilamino)-butironitrilo



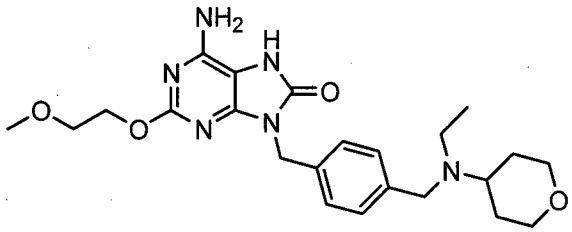
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,26 (4H, m), 6,47 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,13 (3H, m).

Ejemplo 99: N-(1-{4-[6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida



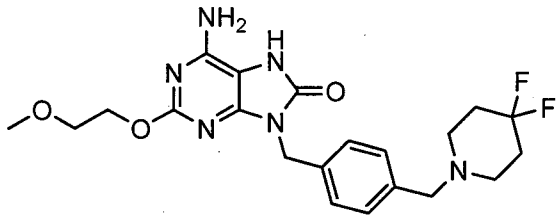
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,85 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,48 (2H, s), 5,04 (0,5H, m), 4,84 (2H, s), 4,44 (0,5H, m), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,44-3,59 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,90 (2H, s), 2,73 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,08 (2H, s), 2,00 (2H, s), 1,92 (2H, s), 1,60 (1H, m).

Ejemplo 100: 6-Amino-9-(4-{[etil(tetrahidropiran-4-il)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0Hz), 6,48 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 4,0, 10,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,55 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,22 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,47 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,45-1,49 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 6,8 Hz).

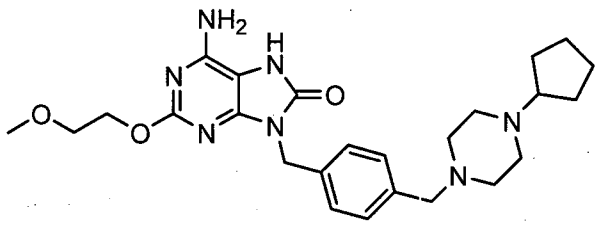
Ejemplo 101: 6-Amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,01 (1H, s), 7,26 (4H, s), 6,51 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H,

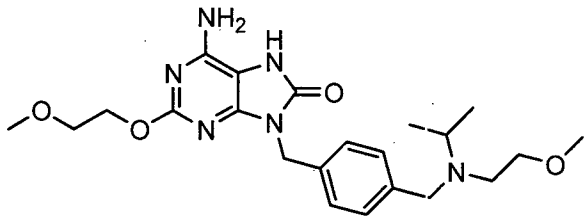
t, J = 4,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,33 (4H, m), 1,92 (4H, m).

Ejemplo 102: 6-Amino-9-[4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 7,23 (4H, m), 6,49 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,36 (9H, m), 1,72 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,45-1,48 (4H, m), 1,26 (2H, m).

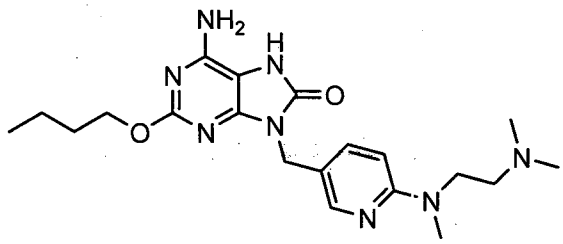
Ejemplo 103: 6-Amino-9-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0Hz), 6,48 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,35 (2H, s), 3,27 (5H, m), 3,15 (3H, s), 2,82 (1H, m), 0,93 (6H, m).

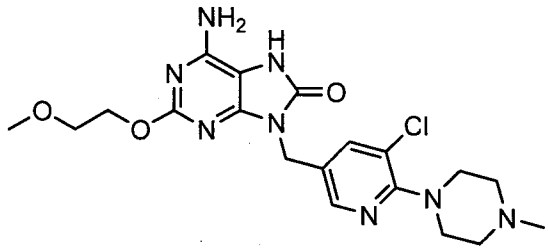
Ejemplo 104: 6-Amino-2-butoxi-9-{6-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 40.



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,89 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (2H, s), 4,70 (2H, s), 4,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 1,65 (2H, m), 1,39 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz).

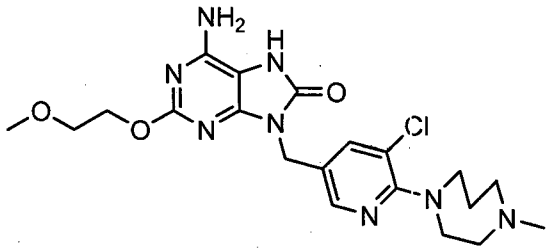
Ejemplo 105: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 56.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,49 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 3,32 (4H, m), 2,44 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,21 (3H, s).

Ejemplo 106: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona

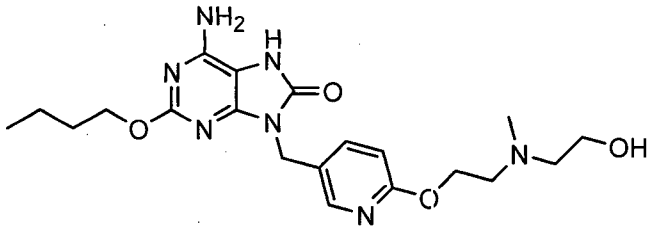


El compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 56.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,80 (1H, brs), 8,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,49 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,54-3,62 (6H, m), 3,29 (3H, s), 2,65 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,87 (2H, m).

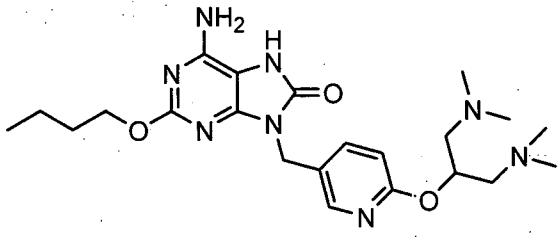
Los compuestos de los Ejemplos 107 a 117 se sintetizaron de manera similar al Ejemplo 52.

Ejemplo 107: 6-Amino-2-butoxi-9-(6-{2-[(2-hidroxietil)metilamino]etoxi}piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona



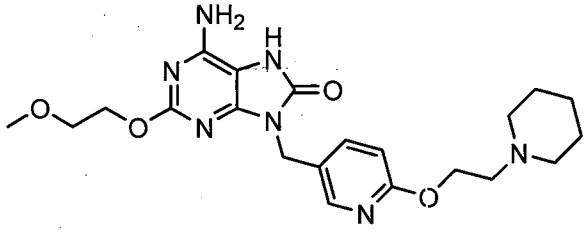
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,45 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,29 (3H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,44 (2H, q, J = 6,0 Hz), 2,71 (2H, q, J = 6,0 Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,24 (3H, m), 1,64 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,18 (3H, s), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,78 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 108: 6-Amino-2-butoxi-9-[6-(2-dimetilamino-1-dimetilaminometiletoxi)-piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



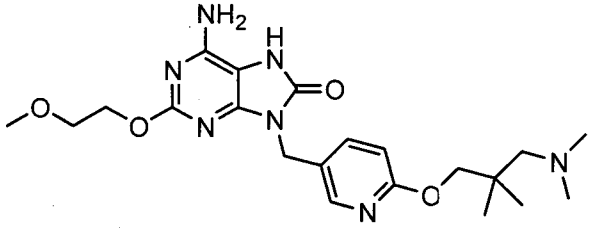
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,45 (2H, s), 5,43 (1H, m), 4,80 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,45 (4H, m), 2,16 (12H, s), 1,64 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 109: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,47 (2H, s), 4,90 (2H, s), 4,25-4,32 (4H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,33 (4H, m), 1,46 (4H, m), 1,36 (2H, m).

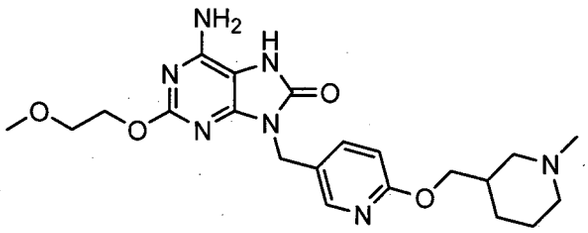
Ejemplo 110: 6-Amino-9-[6-(3-dimetilamino-2, 2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona)



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,78 (2H, d, J =

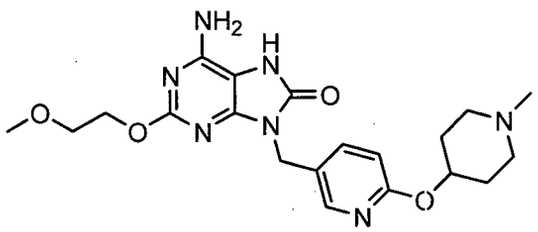
8,4 Hz), 6,49 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,95 (2H, s), 3,60 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,23 (2H, s), 2,18 (6H, s), 0,91 (6H, s).

Ejemplo 111: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,49 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,13 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 7,6, 10,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,74 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,57 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,12 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,59-1,72 (3H, m), 1,44 (1H, m), 0,98 (1H, m).

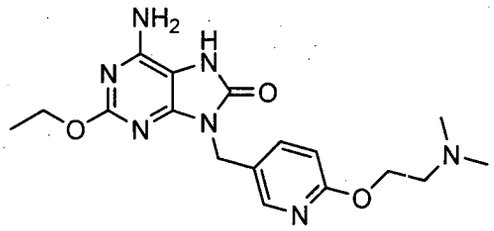
Ejemplo 112: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,48 (2H, s), 4,93 (1H, m), 4,79 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,28 (3H, s), 2,60 (2H, m), 2,12 (5H, m), 1,92 (2H, m), 1,60 (2H,

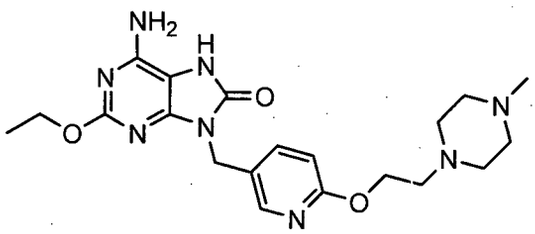
m).

Ejemplo 113: 6-Amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)-piridin-3-ilmetil]-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona



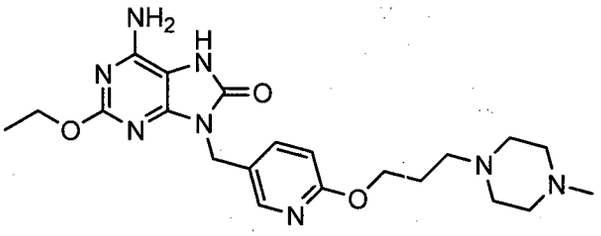
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,6 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,17 (6H, s), 1,26 (3H, t, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 114: 6-Amino-2-etoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona



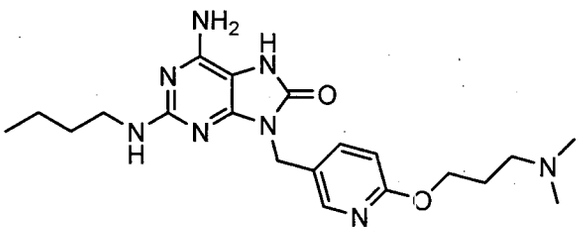
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,37 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,49 (4H, m), 2,33 (4H, m), 2,12 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 115: 6-Amino-2-etoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona



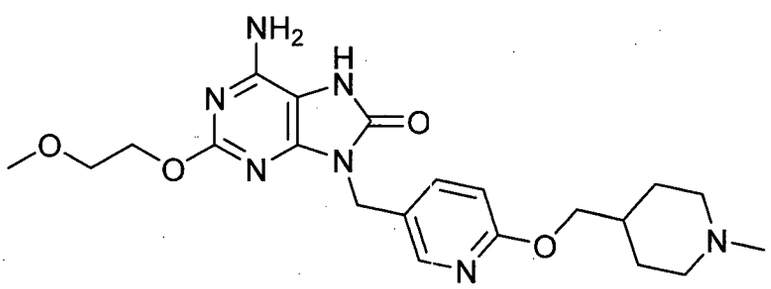
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s), 4,79 (2H, s), 4,18-4,23 (4H, m), 2,28-2,38 (10H, m), 2,13 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 116: 6-Amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,63 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,00 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,17 (2H, q, J = 6,6 Hz), 2,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,11 (6H, s), 1,81 (2H, m), 1,44 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz).

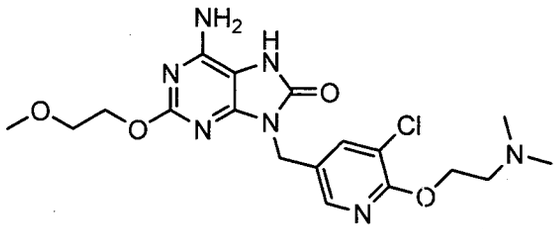
Ejemplo 117: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,04 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,51 (2H, brs), 4,79 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,05 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,27 (3H, s), 2,74 (2H, d, J = 11,1 Hz), 2,13 (3H, s), 1,86-1,78 (2H, m), 1,68-1,64 (3H, m), 1,30-1,20 (2H, m).

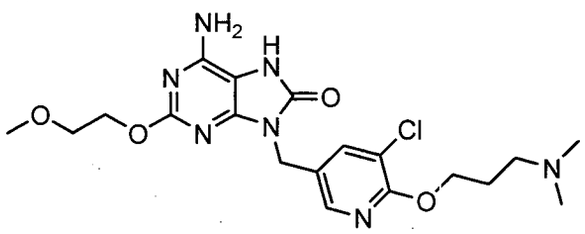
Los compuestos de los Ejemplos 118 a 123 se sintetizaron de manera similar al Ejemplo 58.

Ejemplo 118: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilamino-etoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,98 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,49 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,40 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,28 (2H, m), 3,60 (2H, q, J = 5,0 Hz), 3,28 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,20 (6H, s).

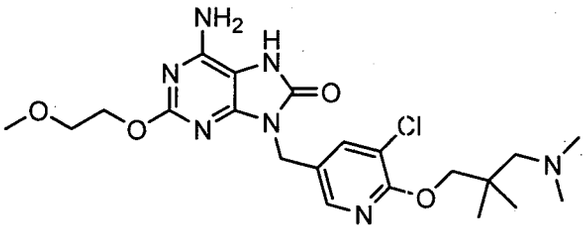
Ejemplo 119: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilamino-propoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,99 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,51 (2H, s), 4,83 (2H,

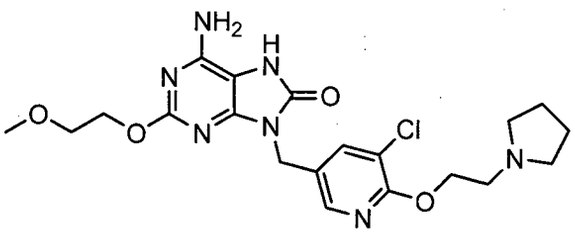
s), 4,27-4,35 (4H, m), 3,60 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,31 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,12 (6H, s), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 120: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



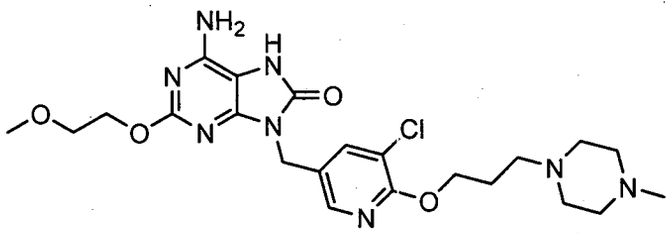
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,99 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,51 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,00 (2H, s), 3,60 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,23 (2H, s), 2,19 (6H, s), 0,92 (6H, s).

Ejemplo 121: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



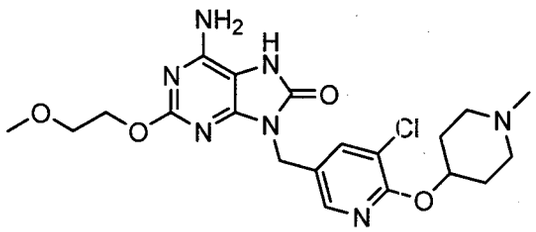
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,00 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,51 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,41 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,28 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,60 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,65 (4H, m).

Ejemplo 122: 6-Amino-9-{5-cloro-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



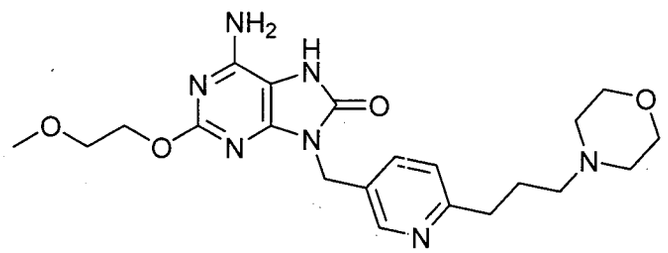
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,99 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,50 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,26-4,46 (4H, m), 3,59 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,27 (3H, s), 2,35 (10H, m), 2,10 (3H, s), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 123: 6-Amino-9-[5-cloro-6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona

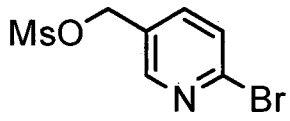


^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 10,00 (1H, brs), 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,51 (2H, s), 5,05 (1H, m), 4,82 (2H, s), 4,28 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,67 (2H, m), 2,16 (5H, m), 1,92 (2H, m), 1,68 (2H, m).

Ejemplo 124: 6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-morfolin-4-il-propil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



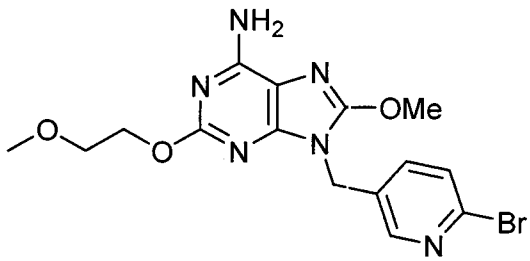
Paso (i) : Éster 6-bromopiridin-3-ilmetílico de ácido metanosulfónico



6-Bromopiridin-3-il)metanol (258 g, 13,7 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió hasta 0°C. La solución se agregó en forma secuencial con diisopropilmetilamina (2,36 ml, 13,7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,06 ml, 13,7 mmol), se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se concentró por medio de un evaporador, y a la misma se le agregó agua y se extrajo con cloroformo, y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del subtítulo como aceite naranja pálido (3,64 g, 13,7 mmol, cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,24 (2H, s), 3,06 (3H, s).

Paso (ii): 9-(6-Bromopiridin-3-ilmetil)-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-6-ilamina



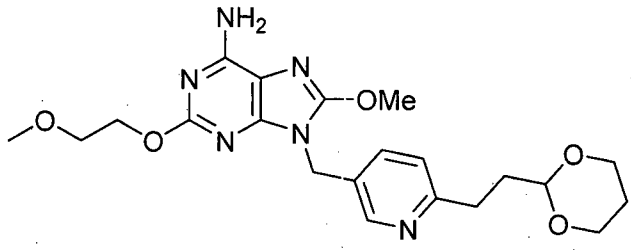
sal de ácido trifluoroacético de 8-Metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-6-ilamina

(3,36g, 10,0 mmol) y éster 6-bromo piridin-3-ilmetílico de ácido metanosulfónico (3,36 g, 13,7 mmol) obtenido en el Paso (i) se disolvió en DMF (40 ml) y se agregó con carbonato de potasio (2,76 g, 20,0 mmol). La

solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El carbonato dentro del sistema de reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo se lo disolvió en DMF (15 ml), se le agregó agua (45 ml) y se enfrió a 0°C. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se purificó a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo / metanol = 100/0 a 50/1) para producir el compuesto del subtítulo (0,97 g, 2,38 mmol) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 24 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,20 (2H, brs), 4,99 (2H, s), 4,39 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,03 (3H, s), 3,68 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,36 (3H, s).

Paso (iii) : 9-[6-(2-[1, 3]Dioxan-2-iletil)piridin-3-ilmetil]-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-6-ilamina

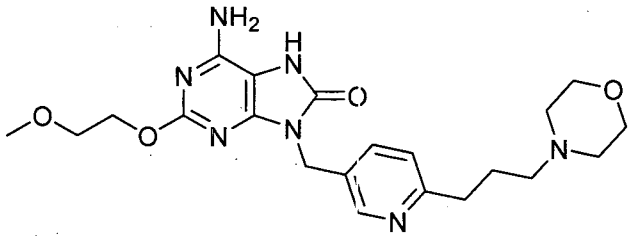


El compuesto obtenido en el Paso (ii) (0,56 g, 1,37 mmol) se disolvió en THF (12 ml), y al mismo se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40 mg, 0,034 mmol) y (1, 3-dioxano-2-il etil) bromuro de zinc (0,5 M en THF, 19,2 ml, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1M para neutralizar, y el solvente se eliminó por medio de un evaporador. Al residuo se le agregó una solución salina saturada, se extrajo con cloroformo, se secó sobre

sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo / metanol = 100/1 a 25/1) para producir el compuesto del subtítulo (0,57 g, 1,29 mmol) como un sólido amarillo pálido para producir. Rendimiento: 94 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (2H, brs), 5,03 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,05 (3H, s), 4,00-3,94 (2H, m), 3,70-3,62 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,75-2,69 (2H, m), 1,86-1,80 (2H, m), 1,33-1,29 (1H, m).

Paso (iv) : 6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-morfolin-4-il-propil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona

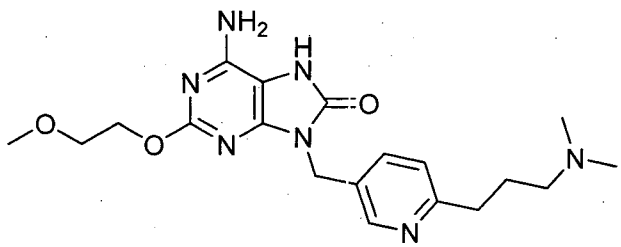


El compuesto obtenido en el Paso (iii) (0,21 g, 0,46 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido clorhídrico 6 M (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se neutralizó con amoníaco al 28% en agua, y se extrajo con cloroformo/etanol = 3/1. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío. El residuo se agregó con cloroformo (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla luego se le agregó borohidruro de

triacetato sódico (98 mg, 0.46 mmol) y morfolina (0.040 ml, 0.46 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla del residuo se le agregó bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo / etanol = 3/1, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío. El sólido precipitado se recristalizó a partir de acetonitrilo / metanol = 2/1 para producir el compuesto del título (63 mg, 0,14 mmol) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 31 %.

^{1}H RMN (DMSO-d_6)δ 9,98 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,49 (2H, brs), 4,84 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,58-3,50 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,32-2,00 (6H, m), 1,82-1,74 (2H, m).

Ejemplo 125: 6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 124, Paso (iii) (0,17 g, 0,38 mmol), el compuesto del título se obtuvo de manera similar al Ejemplo 124, Paso (iv). Sólido blanco (73mg, 48 %).

^{1}H RMN (DMSO-d_6)δ 10,01 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,50 (2H, brs), 4,85 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,58 (2H, t,

J = 4,6 Hz), 3,27 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,08 (6H, s), 1,80-1,68 (2H, m).

Ejemplo 126:

De manera similar al Ejemplo 85, se probaron los siguientes compuestos. La actividad de enlace del TLR7 humano (EC_{50}) de cada compuesto se muestra en el Cuadro 6.

[0170]

[Cuadro 6]

Compuesto	EC_{50} (nM)
Ejemplo 94	2,5
Ejemplo 104	5,3
Ejemplo 105	3,3
Ejemplo 110	16,5
Ejemplo 116	19,6
Ejemplo 118	14,0
Ejemplo 120	3,7
Ejemplo 123	6,9

Ejemplo 127:

Actividad inductora de la producción de IFN-α

Un compuesto de prueba se administró a ratones B6C3F1 (Charles River Japan, Inc.) a través de la vena de la cola en una dosis de 1 mg/kg en forma intravenosa. Luego de 3 horas, la sangre total se recolectó en un tubo de muestra que contenía heparina. El plasma se preparó a partir de la sangre total luego de la centrifugación (3, 000 rpm, 10 min, a temperatura ambiente), y se almacenó a -20°C.

Los fibroblastos murinos (L929/ 2-5AS-Luc), los cuales expresaron constitutivamente el gen luciferasa en el cual se clonó la región promotora para la sintasa de 2'-5'-oligoadenilato, se sembraron en una placa de 96 pocillos con 4×10^4 células/pocillo, y se cultivaron durante toda la noche con plasma diluido o IFN-α de ratón. Luego se agregó luclite (Perkin Elmer) a la placa, la

actividad de la luciferasa se midió con TopCount (Perkin Elmer).

La concentración de IFN-α en plasma se calculó por medio de regresión lineal de la concentración transformada logarítmicamente del IFN-α del ratón y la actividad de la luciferasa. Los resultados se muestran en el Cuadro 7. Los compuestos probados demostraron la actividad inductora de IFN-α.

[Cuadro 7]

Actividad inductora de la producción del IFN-α

Compuesto	Dosis	IFN-α del ratón (IU/ml)
Ejemplo 54	1mg/kg	53,6 ± 6,5[a)]
Ejemplo 42	1mg/kg	30,0 ± 7,3
Ejemplo 10	1mg/kg	7,3 ± 1,6
Ejemplo 63	1mg/kg	25,4 ± 13,9
vehículo	10ml/kg	0,2 ± 0,0

a) promedio ± desviación estándar (n=3)

Ejemplo 128:

Actividad antitumoral

Se prepararon ratones B6C3F1 que presenta carcinoma ovárico OV-HM mediante la inoculación intradérmica de las células OV-HM viables $1x10^6$ en la piel del lomo bajo anestesia con isoflurano. En el Día 11, Día 14, Día 17, Día 20, Día 24, Día 28, y Día 32, se administró un compuesto de prueba a través de la vena de la cola en una dosis de 1 mg/kg. En el Día 35, se aplicó eutanasia a los ratones, y se extrajeron los pulmones. Se contaron los nódulos tumorales con metástasis en el pulmón y se calculó la frecuencia de los ratones con metástasis n cada grupo. Los resultados se mostraron en el Cuadro 8. Los compuestos probados inhibieron en forma significativa la metástasis en el pulmón, demostrando actividad

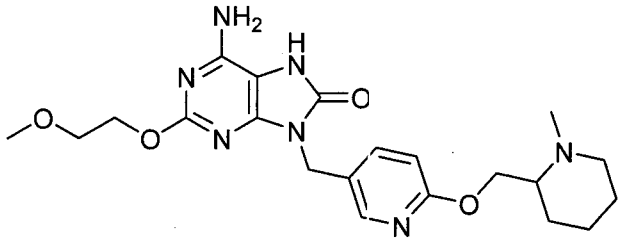
antitumoral.

Cuadro 8: Actividad antitumoral

Compuesto	Dosis	Frecuencia de metástasis	Número de tumores
Ejemplo 63	1mg/kg	0/6	0,0**
vehículo	10ml/kg	5/5	>64,5

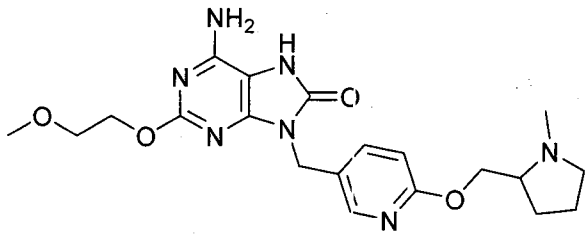
** $p<0.01$ vs. grupo vehículo (Wilcoxon)

Ejemplo 129: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-2-ilmetoxi)piridin-4-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,49 (2H, brs), 4,80 (2H, s), 4,26-4,32 (3H, m), 4,17 (1H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,19 (3H, s), 2,13-2,16 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,19-1,50 (4H, m),

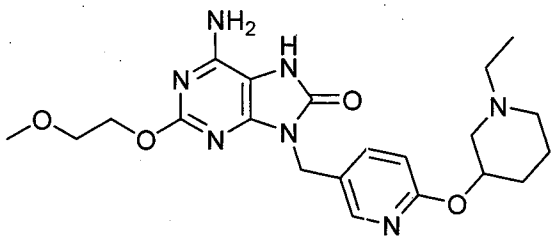
Ejemplo 130: 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,77 (1H, d,

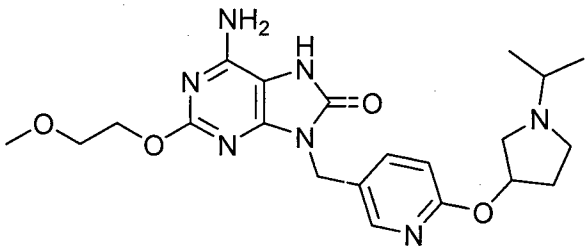
J = 8,5 Hz), 6,49 (2H, brs), 4,80 (2H, s), 4,20-4,26 (3H, m), 4,08 (1H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,27 (3H, s), 2,93 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,15 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,54-1,66 (3H, m).

Ejemplo 131: 6-Amino-9-[6-(1-etilpiperidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,49 (2H, brs), 4,98 (1H, m), 4,79 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,27 (3H, s), 2,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,61 (1H, m), 2,33 (2H, m), 1,93-2,01 (3H, m), 1,68 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,49 (1H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz).

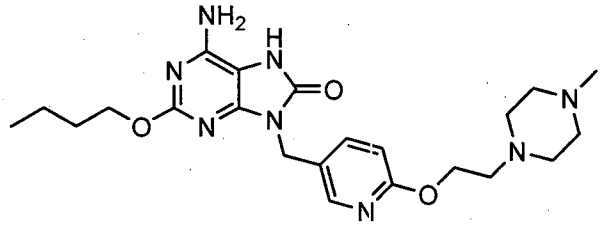
Ejemplo 132: 6-Amino-9-[6-(1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,97 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,50 (2H, brs), 5,29 (1H, m), 4,79 (2H, s),

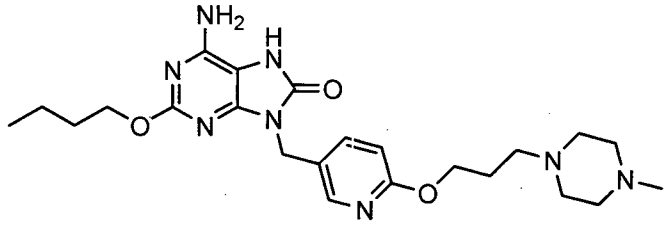
4,28 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,60-2,85 (3H, m), 2,10-2,40 (3H, ms), 1,73 (1H, m), 0,99 (6H, m).

Ejemplo 133 6-Amino-2-butoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,31 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,63 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,43 (4H, m), 2,32 (4H, m), 2,11 (3H, s), 1,63 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz).

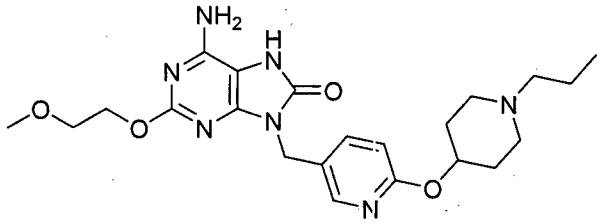
Ejemplo 134 : 6-Amino-2-butoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,95 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,35 (10H, m), 2,13 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz).

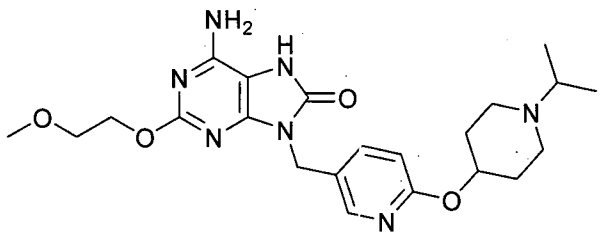
Ejemplo 135 : 6-Amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-

propilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_5) δ 9,96 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,48 (2H, s), 4,97-4,89 (1H, m), 4,78 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,27 (3H, s), 2,70-2,60 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,16-2,08 (2H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,65-1,55 (2H, m), 1,46-1,36 (2H, m), 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz).

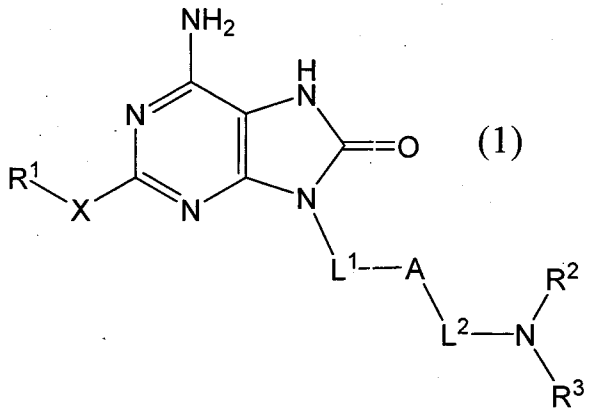
Ejemplo 136 : 6-Amino-9-[6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona



^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,96 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,48 (2H, s), 4,95-4,86 (1H, m), 4,78 (2H, s), 4,27 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,27 (3H, s), 2,70-2,60 (3H, m), 2,34-2,25 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de adenina de la fórmula (1):



(1)

donde

A es carbociclo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclo aromático sustituido o no sustituido;

L^1 es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada;

L^2 es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, alquilamino o dialquilamino;

en el caso de que L^2 sea una única unión, $-NR^2R^3$ no es un amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, piperidino no sustituido o morfolino no sustituido;

cualquiera de uno a tres del/de los grupo(s) metileno en el alquileno en L^2 puede reemplazarse por oxígeno, azufre, SO, SO_2, carbonilo, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ donde R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo;

y uno a tres del/de los grupo(s) metileno en el alquileno en L^1 puede reemplazarse por oxígeno;

R^1 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido,

alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo saturado sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^2 puede combinarse junto con L^2 o R^3 para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido; y

X es oxígeno, azufre, SO, SO_2, NR^7, NR^7CO donde R^7 es hidrógeno o alquilo, o una única unión; siempre que cuando R^1 sea halógeno, entonces X sea una única unión,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

2. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde L^2 en la fórmula (1) es una única unión, o alquileno de cadena lineal o cadena ramificada, en la cual cualquiera de uno a tres del/de los grupo(s) metileno en dicho alquileno puede reemplazarse por oxígeno, azufre, SO, SO_2, carbonilo, NR^4CO, $CONR^4$, NR^4SO_2, SO_2NR^4, NR^4CO_2, $OCONR^4$, NR^5CONR^4, $NR^6C(=NR^4)NR^5$, $C(=NR^4)NR^5$ donde R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo.

3. El compuesto de adenina conforme a la

reivindicación 1 o 2 donde A en la fórmula (1) es anillo de benceno sustituido o no sustituido, o heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

en el caso de que A sea sustituido, se sustituye con uno o más grupo(s) independientemente seleccionados del grupo formado por: halógeno, hidroxi, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

4. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 3, donde el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros es piridina, furano o tiofeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

5. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde en el caso de que alquilo, alquenilo o alquinilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (a) a (c):

(a) halógeno, hidroxi, carboxi, mercapto,

haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(b) alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarboniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(c) cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (d), (e) y (f); arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con

uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g), (h), (i) y (j); y amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que cicloalquilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (d), (e) y (f):

(d) halógeno, hidroxi, carboxi, mercapto, oxo, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(e) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(f) arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además

con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g), (h), (i) y (j); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que arilo y heteroarilo en R^1 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g), (h), (i) y (j):

(g) halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(h) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(i) cicloalquilo de 3 a 8 miembros y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, donde cada grupo puede

sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(j) amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k), (l) y (m);

en el caso de que amino, carbamoílo y sulfamoílo en (c), (f) y (j) sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) seleccionados independientemente de los siguientes ítems (k), (l) y (m):

(k) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 miembros, y cicloalcoxicarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 miembros, y cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono;

(l) arilo de 6 a 10 miembros, arilcarbonilo de 6 a

10 miembros, ariloxicarbonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfinilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilcarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxicarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroarilsulfonilo de 5 a 10 miembros, y heteroarilsulfinilo de 5 a 10 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con halógeno, hidroxi, mercapto, carboxi, ciano, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono o alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono;

(m) se combinan dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, donde el heterociclo saturado que contiene nitrógeno puede sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno por halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono o alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, donde el sustituyente puede mantenerse en estado químicamente estable,

en el caso de que alquilo, alquenilo y alquinilo en R^2 y R^3 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los siguientes ítems (a') a (c'):

(a') halógeno, hidroxi, mercapto, haloalquilo con 1 a 4 átomo(s) de carbono y haloalcoxi con 1 a 6 átomos de

carbono, ciano;

(b') alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarboniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, y cicloalquiloxi de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(c') arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, ariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de los siguientes ítems (g') a (j'); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido o sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de los siguientes ítems (k') a (m');

en el caso de que arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi en el ítem anterior (c') sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (g') a (j'):

(g') halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxi con

1 a 6 átomos de carbono;

(h') alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) independientemente seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, sulfamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono;

(i') cicloalquilo de 3 a 8 miembros y heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) independientemente seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, oxo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono;

(j') amino, carbamoílo, sulfamoílo, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k') a (m');

en el caso de que amino, carbamoílo y sulfamoílo en el ítem anterior (c') y (j') sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes ítems (k'), (l') y (m'):

(k') alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo

con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalcoxicarbonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 miembros, cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono;

(l') arilo de 6 a 10 miembros, arilalquilo de 6 a 10 miembros, ariloxialquilo de 6 a 10 miembros, arilcarbonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfonilo de 6 a 10 miembros, arilsulfinilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxialquilo de 5 a 10 miembros, heteroarilcarbonilo de 5 a 10 miembros, heteroarilsulfonilo de 5 a 10 miembros, y heteroarilsulfinilo de 5 a 10 miembros, donde cada grupo puede sustituirse además con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, mercapto, ciano, nitro, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono;

(m') se combinan dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a

1 oxígeno y 0 a 1 azufre, donde el heterociclo saturado que contiene nitrógeno puede sustituirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno por halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, donde el sustituyente puede mantenerse en estado químicamente estable,

en el caso de que cicloalquilo, heterociclo saturado en R^2, el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3, y el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con L^2 sea sustituido, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo formado por: halógeno; hidroxi; oxo; alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo sustituido o no sustituido con 2 a 6 átomos de carbono, donde el alquilo, alcoxi o alquilcarbonilo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (a') a (c'); arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido a heteroarilo y heteroariloxi sustituido o no sustituido, donde el arilo, ariloxi, heteroarilo o heteroariloxi puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (g') a (j'); amino sustituido o no sustituido, carbamoílo sustituido o no sustituido y sulfamoílo sustituido o no sustituido, donde the amino, carbamoílo o sulfamoílo puede sustituirse con uno o dos

grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (k') a (m'); y

en el caso de que arilo y heteroarilo en R^2 sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de los ítems anteriores (g') a (j').

6. Cualquiera de los compuestos de adenina de la reivindicación 5 o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos,

donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 6 átomos de carbono, heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; o R^2 y R^3 se combinan para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre;

dicho alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

dichos heterociclo saturado, cicloalquilo y heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3 son opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, oxo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilalquilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxalquiloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxialquilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con unc o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que dichos arilo, ariloxi, ariloalquil, ariloxialquil, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo y heteroariloxialquilo sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbonc, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, amino sustituido o no sustituido; y en el caso de que dicho amino sea sustituido, el mismo puede ser sustituido con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos

sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

7. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituidc o no sustituido y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que arilo y ariloxi sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y

alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

8. Cualquiera de los compuestos de adenina de la reivindicación 7 o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos donde R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomo(s) de carbono opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo(s) C_{1-6} iguales o diferentes.

9. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde R^2 es heterociclo saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 0 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R^3 es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que heterociclo saturado, cicloalquilo, arilo y heteroarilo sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o no sustituido

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo puede sustituirse con uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

10. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde R^2 y R^3 se combinan para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0

a 1 azufre;

donde dicho heterociclo saturado que contiene nitrógeno es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno; hidroxi; oxo; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono donde dicho alquil, alcoxi y alquilcarbonilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroariloxi de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; heteroariloxi de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido, y carbamoílo opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono;

en el caso de que arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi sean sustituidos, cada grupo puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y amino sustituido o no sustituido;

en el caso de que amino sea sustituido, el mismo

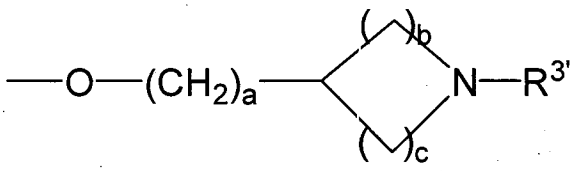
puede sustituirse con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de uno o dos grupo(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono y alquilsulfonilo con 1 a 6 átomos de carbono, o dos sustituyentes en dicho amino sustituido se combinan para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros con 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre donde dicho heterociclo saturado es opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos aqluilo(s) diferentes o iguales con 1 a 6 átomos de carbono.

11. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 5 o 10, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde el heterociclo saturado que contiene nitrógeno formado por la combinación de R^2 con R^3 es azetidina sustituida o no sustituida, morfolina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, piperazina sustituida o no sustituida, pirrolidina sustituida o no sustituida o 1,4-perhydrodiazepina sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde R^3 es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; cualquier átomo de

carbono en R^2 y L^2 se combinan para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de 1 a 3 nitrógeno(s), 0 a 1 oxígeno y 0 a 1 azufre.

13. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 12, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde $-L^2-NR^2R^3$ en la fórmula (1) está representado por la fórmula:



en la cual a es un número entero de 0 a 2, b es un número entero de 0 a 2, c es un número entero de 1 a 4, con la condición de que la suma de b y c sea 2 a 4, y $R^{3'}$ es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

14. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde $-L^2-$ en la fórmula (1) es una única unión o grupo divalente de la fórmula: $-(O)_p-(CH_2)_n-$ donde p es 0 o 1, n es un número entero de 0 a 6 cuando p es 0 o un número entero de 2 a 6 cuando p es 1.

15. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde L^1 en la fórmula (1) es alquileno con 1 a 6 átomos de carbono o grupo divalente

de la fórmula: $-(CH_2)_{n'}-(O)_{p'}-$ donde p' es 0 o 1; n' es un número entero de 1 a 6 cuando p' es 0 o un número entero de 2 a 6 cuando p' es 1.

16. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 15, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde L^1 es alquileno con 1 a 3 carbonos;

L^2 es metileno o grupo divalente de la fórmula: $-O-(CH_2)_n-$ donde n es un número entero de 2 a 4.

17. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de los puntos reivindicaciones 1 a 16, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde X en la fórmula (1) es una única unión, NH, oxígeno o azufre; R^1 es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con a sustituyente seleccionado(s) de haloalquilo con 1 a 4 átomo(s) de carbono, alcoxi con 1 a 4 carbonos, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros donde dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupo(s) seleccionado(s) de halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono.

18. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 17 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde X en la fórmula (1) es NH u oxígeno.

19. El compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 17 a 18, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde A es anillo piridina; L^1 es alquileno con 1 a 3 carbonos; L^2 es una única unión; R^2 es hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con amino, alquilamino o dialquilamino; R^3 es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con amino, alquilamino o dialquilamino; o R^2 y R^3 se combinan para formar un anillo piperazina opcionalmente sustituido con alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, anillo 1,4-perhidrodiazepina opcionalmente sustituido con alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o heterociclo saturado que contiene nitrógeno seleccionado(s) de anillo pirrolidina, anillo piperidina, anillo morfolina, anillo tiomorfolina y anillo azetidina, donde dicho heterociclo saturado que contiene nitrógeno sea sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino, o alquilo con 1 a 6 átomo(s) de carbono sustituidos con amino, alquilamino o dialquilamino.

20. El compuesto de adenina conforme a la reivindicación 1, el cual es seleccionado de los siguientes compuestos:

6-amino-2-butoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-

ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

N-{1-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperidin-4-il}acetamida;

Amida del ácido 1-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperidin-4-ácido carboxilicoamida;

6-amino-2-butcxi-9-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-fenoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(diisopropilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-(4-{[(2-metoxietil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(ciclohexilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-ciclohexilaminometilbencil)-2-(2-

metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-{4-[(metilfenilamino)metil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(bencilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-propoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-ciclopropilmetoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[(2-metoxietil)metilamino]metil}bencil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-oxopiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(3-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(3-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-aminopiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(2-dimetilaminoetoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-dimetilaminopropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-

il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-{6-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(4-dimetilaminobutoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[5-cloro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-

nitrobencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[3-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-2-butilamino-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dietilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-diisopropilaminometilbencil)-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-(4-tiomorfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetilbencil)]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butil-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[3-(4-dimetilaminometilfenoxi)propil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(5-dimetilaminometilfurano-2-

ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-dimetilaminometilbencil)-2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-metoxietil)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-hidroxietil)amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[(2,3-dihidroxipropil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-{[(2-dimetilaminoetil)metilamino]metil}bencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(4-dimetilaminometilbencil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[4-(3-hidroxiazetidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[bis(2-dietilaminoetil)amino]metil}bencil)-2-butoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{4-[4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilmetil]bencil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

2-{4-[4-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil)bencil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)bencil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{4-[(butilmetilamino)metil]bencil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

4-({4-[6-amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}metilamino)butironitrilo;

N-(1-{4-[6-amino-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-ilmetil]bencil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;

6-amino-9-(4-{[etil(tetrahidropiran-4-il)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilmetil)bencil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]metil}bencil)-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-(6-{2-[(2-hidroxietil)metilamino]etoxi}piridin-3-ilmetil)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-[6-(2-dimetilamino-1-dimetilaminometiletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil}-2-etoxi-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-etoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butilamino-9-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-{5-cloro-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[5-cloro-6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-morfolin-4-il-propil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpiperidin-2-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-etilpiperidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-butoxi-9-{6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]piridin-3-ilmetil}-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9-[6-(1-propilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-7,9-dihidropurin-8-ona;

6-amino-9-[6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilmetil]-2-(2-metoxietoxi)-7,9-dihidropurin-8-ona,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

22. Un agente activador del TLR7 que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

23. Un modificador de la respuesta inmune que comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

24. Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades alérgicas, enfermedades virales o cáncer, el cual comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

25. Un agente terapéutico o profiláctico para el asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, enfermedad infecciosa bacteriana o dermatitis, el cual comprende como un principio activo el compuesto de adenina conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud:
(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD. y ASTRAZENECA AKTIEBOLAG**

(72) Inventor(es) **YOSHIAKI ISOBE y TOMOAKI NAKAMURA**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad (31) **Nº Prioridad** 32) **Fecha** (33) **País**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **19/03/2008**
Nº de solicitud **PCT/JP2008/055078**

(87) Publicación internacional
Fecha: **25/09/2008**
Nº publicación: **WO 2008/114817 A1**

(54) Titulo: **NUEVO COMPUESTO DE ADENINA**

Industria y Co
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-097906- -00000-0000
Fecha: 2009-09-11 14:44:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 419

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	( )
- Descripción de la invención	(X)	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	( )

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: _____

Fecha: _____