

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 149**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2017 PCT/US2017/035396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17210399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2017 E 17807463 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022 EP 3464287**

54 Título: **Agentes antipalúdicos animales y humanos**

30 Prioridad:

02.06.2016 US 201662344756 P

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

24.10.2022

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)

86 Morris Avenue

Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

CANAN, STACIE, S. y

HAWRYLUK, NATALIE, ANNE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 926 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes antipalúdicos animales y humanos

5 CAMPO

En esta invención se proporcionan determinados compuestos de purina, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de dichos compuestos para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende administrar una cantidad efectiva de dichos compuestos de purina a un sujeto que lo necesita.

ANTECEDENTES

La malaria es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* (*falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* y *knowlesi*) que infectan y destruyen los glóbulos rojos, provocando fiebre, anemia grave, malaria cerebral y, si no se trata, la muerte. *Plasmodium falciparum* es la especie dominante en el África subsahariana y es responsable de casi 1 millón de muertes cada año. La carga de la enfermedad es más pesada en los niños africanos menores de 5 años y en las mujeres embarazadas. *Plasmodium vivax* causa del 25 al 40% de la carga global de malaria, particularmente en el sur y sureste de Asia, y América Central y del Sur. Las otras dos especies principales que se sabe que infectan a los seres humanos son *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*. Una quinta especie, *Plasmodium knowlesi*, una especie que infecta a los primates, ha provocado la malaria humana, pero el modo exacto de transmisión sigue sin estar claro.

La malaria es una enfermedad que es prevalente en muchos países en desarrollo. Aproximadamente el 40% de la población mundial vive en países donde la enfermedad es endémica; aproximadamente 247 millones de personas padecen la enfermedad cada año.

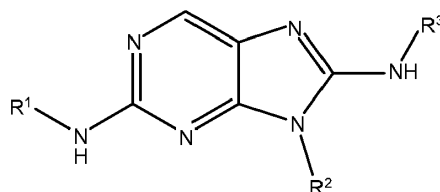
Actualmente se usan diversos medicamentos para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, muchos de estos medicamentos son costosos y algunos exhiben toxicidad significativa y efectos secundarios indeseables en seres humanos. El medicamento más común para tratar la malaria es la cloroquina. Otros fármacos incluyen quinina, melfloquina, atovacuona, proguanil, doxiciclina, artesunato, hidroxicloroquina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina y primaquina.

Sin embargo, la aparición generalizada de resistencia a los fármacos de los parásitos de la malaria en muchos países tropicales ha comprometido muchas de las quimioterapias actuales y existe una necesidad continua de nuevos enfoques quimioterapéuticos. Por consiguiente, en esta invención se proporcionan nuevos agentes antipalúdicos potentes y una metodología para su uso en un procedimiento para tratar la malaria usando nuevos agentes antipalúdicos potentes.

La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

RESUMEN

En esta invención se proporciona un compuesto de purina de Fórmula (I),



(I)

donde

R¹ es CR¹ᵃR¹ᵇR¹ᶜ, donde R¹ᵃ y R¹ᵇ son alquilo (C₁-₄) y R¹ᶜ es H o alquilo (C₁-₄); o R¹ᵃ y R¹ᵇ forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R¹ᶜ es H o alquilo (C₁-₄);

R² es L-R²ᵃ o L-R²ᵇ,

L es un enlace o (alquilo C₁₋₂);

R^{2a} se selecciona entre azetidilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo u octahidro-1H-isoindolilo;

R^{2b} es CH₂NR₂, CH₂CH₂NR₂, CH(CH₃)NR₂ o C(CH₃)₂NR₂,

R³ es fenilo o piridilo, sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₄) u O-alquilo (C₁₋₄), donde el alquilo está opcionalmente fluorado; y

R es H o alquilo (C₁₋₄);

siempre que el compuesto no sea:

N²-ciclopentil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina; o

N²-ciclohexil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina;

donde un grupo cicloalquilo es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo;

un heterociclilo es un grupo cicloalquilo no aromático en el que uno a cuatro átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N.

En una realización, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C₁₋₂) y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄); preferentemente donde R¹ es isopropilo o t-butilo.

En otra realización, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂);

preferentemente donde R^{1a} y R^{1b} forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o tetrahidropiranilo; o

preferentemente donde R^{1c} es H o CH₃; o

preferentemente donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-metil-ciclopentilo, 1-metil-tetrahidropiranilo o 4-metil-tetrahidropiranilo.

En otra realización, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-; o donde R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂; o donde R² es azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1H-isoindolilo, CH₂-pirrolidilo, CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo.

En otra realización, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-; o donde R² es CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(CH₃), CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)NH₂ o CH₂C(CH₃)₂NH₂.

En otra realización, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado.

En otra realización, R³ está sustituido con al menos un F, Cl, CN, CHF₂, CF₃u OCF₃; o donde R³ es fenilo sustituido en meta.

En otra realización, R³ es piridilo, sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado; preferentemente donde R³ está sustituido con al menos un Cl o CF₃.

En otra realización, el compuesto de purina es:

9-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-N²-terc-butil-N⁸-(3-clorofenil)-9H-purina-2, 8-diamina,

N²-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N⁸-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N²-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N⁸-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N²-terc-butil-N⁸-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N²-terc-butil-N⁸-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 5 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 9-(3-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 4-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 25 N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(2-(piperazin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 N2-terc-butil-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(5-cloropiridin-3-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(3-(dimetilamino)propil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 N2-terc-butil-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-ciclopropil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-etilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 65 N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

- 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2, 8-diamina,
 5 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 25 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-N2- (tetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3- (trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-(difluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9- (piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3- (trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8- diamina,
 40 N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5- (trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,4-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 (S)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina -2,8-diamina,
 65 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 5 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N2-terc-butil-9-(octahidro-1H-isoindol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 25 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(azetidina-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 3-(2-(terc-butilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)-5-clorobenzonitrilo,
 9-(2-aminoetil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 9-(2-amino-2-metilpropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-cloro-5-(2-(isopropilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 60 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminoetil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 65 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,

5 9-(2-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

3-cloro-5-(2-(ciclopentilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,

9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,

10

9-(3-aminobutil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

(S)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina, o

15 (R)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En esta invención se proporciona una composición farmacéutica que comprenden una cantidad efectiva del compuesto de purina de la invención y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización, el compuesto de purina de la invención es para su uso como medicamento.

En otra realización, el compuesto de purina de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención es para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto de purina; preferentemente donde la malaria es causada por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* o *Plasmodium malariae*.

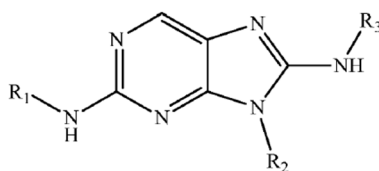
25

En otra realización, el compuesto de purina o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención es para su uso en un procedimiento para tratar y prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de al menos uno de cloroquina, quinina, quinidina, melfloquina, atovacuona, proguanil, doxiciclina, artesunato, arteméter, artemisinina, lumefantrina, amodiaquina, hidroxicloroquina, halofantrina, pirimetamina, sulfadoxina o primaquina.

30

En esta invención se proporciona un compuesto de purina de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto de purina de Fórmula (I)

35



(I)

40 donde R¹, R² y R³ son como se definen en esta invención.

En un aspecto, en esta invención se proporciona el compuesto de purina de Fórmula (I) para su uso como medicamento. En una realización, en esta invención se proporciona el compuesto de purina de Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la malaria, donde el procedimiento comprende administrar el compuesto de Fórmula (I).

45

Un compuesto de purina de Fórmula (I) es útil para tratar o prevenir la malaria. En un aspecto, en esta invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la malaria.

50

En un aspecto, en esta invención se proporcionan compuestos de purina de Fórmula (I), como se describe en la presente descripción, tales como, por ejemplo, en la tabla 1.

En otro aspecto, en esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de purina, como se proporciona en esta invención, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

55

[Cualquier referencia a un compuesto de purina debe entenderse como el compuesto de purina de la invención según

la Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención.]

En una realización, en esta invención se proporciona un compuesto de purina para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto de purina de Fórmula (I).

En una realización adicional, en esta invención se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria como se describe en esta invención.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse de manera más completa por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

Como se usan en esta invención, los términos "que comprende", "que incluye" se pueden usar indistintamente. Los términos "que comprende" y "que incluye" deben interpretarse como que especifican la presencia de las características o componentes indicados a los que se hace referencia, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, componentes o grupos de los mismos. Adicionalmente, se pretende que los términos "que comprende" e "que incluye" incluyan ejemplos abarcados por el término "que consiste en". En consecuencia, el término "que consiste en" se puede usar en lugar de los términos "que comprende" e "que incluye" para proporcionar realizaciones más específicas de la invención.

El término "que consiste en" significa que un objeto tiene al menos el 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de las características o componentes indicados en los que consiste. En otra realización, el término "que consiste en" excluye del alcance de cualquier descripción posterior cualquier otra característica o componente, excepto aquellos que no son esenciales para el efecto técnico que se desea lograr.

Como se usa en esta invención, el término "o" debe interpretarse como un "o" inclusivo que significa cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, etapas o actos sean de alguna manera inherentemente excluyentes entre sí.

Un grupo "alquilo" es un es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturada, parcialmente saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, *terc*-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares.

Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C=CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en esta invención están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en esta invención, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo, hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; ariloxiamina, aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂ u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7.

Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simple tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o puenteados tales como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, como ejemplo ciclohexanol y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o de 6 a 10 átomos de carbono, o incluso de 6 a 8 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos

fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, *indanilo*, *tetrahidronaftilo*, y *similares*).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, *bencisoxazolilo* (por ejemplo, *benzo[d]isoxazolilo*), *tiazolilo*, *pirolilo*, *piridazinilo*, *pirimidinilo*, *pirazinilo*, *tiofenilo*, *benzotiofenilo*, *furano*, *benzofurano*, *indolilo* (por ejemplo, *indolil-2-onilo* o *isoindolin-1-onilo*), *azaindolilo* (*pirrolopiridilo* o *1H-pirrol[2,3-b]piridilo*), *indazolilo*, *bencimidazolilo* (por ejemplo, *1H-benzo[d]imidazolilo*), *imidazopiridilo* (por ejemplo, *azabencimidazolilo* o *1H-imidazo[4,5-b]piridilo*), *pirazolopiridilo*, *triazolopiridilo*, *benzotriazolilo*, (por ejemplo, *1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo*), *benzoxazolilo* (por ejemplo, *benzo[d]oxazolilo*), *benzotiadiazolilo*, *isoxazolopiridilo*, *tianaftalenilo*, *purinilo*, *xantinilo*, *adeninilo*, *guaninilo*, *quinolinilo*, *isoquinolinilo* (por ejemplo, *3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo*), *tetrahidroquinolinilo*, *quinoxalinilo*, y *quinazolinilo*.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros grupos tienen de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo en el anillo (*es decir*, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (por ejemplo, *imidazolidin-4-ona* o *imidazolidina-2,4-dionilo*). La expresión heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, 1-y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (por ejemplo, *1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo*), *benzimidazolilo* (por ejemplo, *1H-benzo[d]imidazolilo*), *2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo* y *benzo[1,3]dioxolilo*. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos enlazados por puentes que contienen un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, *quinuclidilo*. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos *aziridinilo*, *azetidínilo*, *azepanilo*, *oxetanilo*, *pirrolidilo*, *imidazolidinilo* (por ejemplo, *imidazolidin-4-onilo* o *imidazolidin-2,4-dionilo*), *pirazolidinilo*, *tiazolidinilo*, *tetrahidrotiofenilo*, *tetrahidrofuranilo*, *dioxolilo*, *furano*, *tiofenilo*, *pirrolilo*, *pirrolinilo*, *imidazolilo*, *imidazolinilo*, *pirazolilo*, *pirazolinilo*, *triazolilo*, *tetrazolilo*, *oxazolilo*, *isoxazolilo*, *bencisoxazolilo* (por ejemplo, *benzo[d]isoxazolilo*), *tiazolilo*, *tiazolinilo*, *isotiazolilo*, *tiadiazolilo*, *oxadiazolilo*, *piperidilo*, *piperazinilo* (por ejemplo, *piperazin-2-onilo*), *morfolinilo*, *tiomorfolinilo*, *tetrahidropiranilo* (por ejemplo, *tetrahidro-2H-piranilo*), *tetrahidrotiopiranilo*, *oxatianilo*, *ditianilo*, *dioxilo*, *piridilo*, *pirimidilo*, *piridazinilo*, *pirazinilo*, *triazinilo*, *dihidropiridilo*, *dihidroditinilo*, *dihidroditionilo*, *1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo*, *homopiperazinilo*, *quinuclidilo*, *indolilo* (por ejemplo, *indolilo-2-onilo* o *isoindolin-1-onilo*), *indolinilo*, *isoindolilo*, *isoindolinilo*, *azaindolilo* (*pirrolopiridilo* o *1H-pirrol[2,3-b]piridilo*), *indazolilo*, *indolizínilo*, *benzotriazolilo* (por ejemplo, *1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo*), *bencimidazolilo* (por ejemplo, *1H-benzo[d]imidazolilo* o *1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo*), *benzofurano*, *benzotiofenilo*, *benzotiazolilo*, *benzoxadiazolilo*, *benzoxazinilo*, *benzoditiinilo*, *benzoxatiinilo*, *benzotiazinilo*, *benzoxazolilo* (*es decir*, *benzo[d]oxazolilo*), *benzotiazolilo*, *benzotiadiazolilo*, *benzo[1,3]dioxolilo*, *pirazolopiridilo* (por ejemplo, *1H-pirazol[3,4-b]piridilo*, *1H-pirazol[4,3-b]piridilo*), *imidazopiridilo* (por ejemplo, *azabencimidazolilo* o *1H-imidazo[4,5-b]piridilo*), *triazolopiridilo*, *isoxazolopiridilo*, *purinilo*, *xantinilo*, *adeninilo*, *guaninilo*, *quinolinilo*, *isoquinolinilo* (por ejemplo, *3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo*), *quinolizínilo*, *quinoxalinilo*, *quinazolinilo*, *cinolinilo*, *ftalazinilo*, *naftiridinilo*, *pteridinilo*, *tianaftalenilo*, *dihidrobenzotiazinilo*, *dihidrobenzofuranilo*, *dihidroindolilo*, *dihidrobenzodioxinilo*, *tetrahidroindolilo*, *tetrahidroindazolilo*, *tetrahidrobencimidazolilo*, *tetrahidrobenzotriazolilo*, *tetrahidropirrolopiridilo*, *tetrahidropirazolopiridilo*, *tetrahidroimidazopiridilo*, *tetrahidrotriazolopiridilo*, *tetrahidropirimidin-2(1H)-ona* y *tetrahidroquinolinilo*. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprenden un grupo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen *aziridinilo*, *azetidínilo*, *azepanilo*, *pirrolidilo*, *imidazolidinilo* (por ejemplo, *imidazolidin-4-onilo* o *imidazolidin-2,4-dionilo*), *pirazolidinilo*, *tiazolidinilo*, *tetrahidrotiofenilo*, *tetrahidrofuranilo*, *piperidilo*, *piperazinilo* (por ejemplo, *piperazin-2-onilo*), *morfolinilo*, *tiomorfolinilo*, *tetrahidropiranilo* (por ejemplo, *tetrahidro-2H-piranilo*), *tetrahidrotiopiranilo*, *oxatianilo*, *ditianilo*, *1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo*, *homopiperazinilo*, *quinuclidilo* o *tetrahidropirimidin-2(1H)-ona*. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero no se limitan a, los grupos *piridilo* o *morfolinilo*, que son sustituidos en posiciones 2, 3, 4, 5, o 6 o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto en las porciones alquilo como cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, *metilciclopropilo*, *metilciclobutilo*, *metilciclopentilo*, *metilciclohexilo*, *etilciclopropilo*, *etilciclobutilo*, *etilciclopentilo*, *etilciclohexilo*, *propilciclopentilo*, *propilciclohexilo* y similares.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, donde alquilo y arilo se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o tanto en las porciones alquilo como arilo

del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, los grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaryl)alquilo fusionados, tales como 4-etil-indanilo.

5 Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, donde alquilo y heterociclilo se han definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo, o tanto en las porciones alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo, e indol-2-il propilo.

10 Un "halógeno" es cloro, yodo, bromo o flúor.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

15 Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

20 Un grupo "amina" es un radical de la fórmula: -NH₂.

Un grupo "hidroxilamina" es un radical de la fórmula: -N(R[#])OH o -NHOH, donde R[#] es un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido como se define en esta invención.

25 Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -N(R[#])O-alquilo o -NHO-alquilo, donde R[#] es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "aralcoxiamina" es un radical de la fórmula: -N(R[#])O-arilo o -NHO-arilo, donde R[#] es como se ha definido anteriormente.

30 Un grupo "aralcoxiamina" es un radical de la fórmula: -N(R[#])O-aralquilo o -NHO-aralquilo, donde R[#] es como se ha definido anteriormente.

35 Un grupo "alquilamina" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)₂, donde cada alquilo es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -C(=O)N(R[#])₂, -C(=O)NH(R[#]) o -C(=O)NH₂, donde cada R[#] es como se ha definido anteriormente.

40 Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#]) o -N(alquil)C(O)(R[#]), donde cada alquilo y R[#] son independientemente como se han definido anteriormente.

Un grupo "O(alquilo)aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -O(alquilo)C(=O)N(R[#])₂, -O(alquilo)C(=O)NH(R[#]) o -O(alquilo)C(=O)NH₂, donde cada R[#] es independientemente como se ha definido anteriormente.

45 Un grupo "N-óxido" es un radical de la fórmula: -N⁺-O⁻.

Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula: -C(=O)OH.

50 Un grupo "cetona" es un radical de la fórmula: -C(=O)(R[#]), donde R[#] es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "aldehído" es un radical de la fórmula: -CH(=O).

55 Un grupo "éster" es un radical de la fórmula: -C(=O)O(R[#]) o -OC(=O)(R[#]), donde R[#] es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: -N(alquilo)C(=O)N(R[#])₂, N(alquilo)C(=O)NH(R[#]), -N(alquilo)C(=O)NH₂, -NHC(=O)N(R[#])₂, -NHC(=O)NH(R[#]), o -NHC(=O)NH₂, donde cada alquilo y R[#] son independientemente como se han definido anteriormente.

60 Un grupo "imina" es un radical de la fórmula: -N=C(R[#])₂ o -C(R[#])=N(R[#]), donde cada R[#] es independientemente como se ha definido anteriormente.

65 Un grupo "imida" es un radical de la fórmula: -C(=O)N(R[#])C(=O)(R[#]) o -N((C=O)(R[#]))₂, donde cada R[#] es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "uretano" es un radical de la fórmula: $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$, o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "amidina" es un radical de la fórmula: $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$, o $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "guanidina" es un radical de la fórmula: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$, o $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "enamina" es un radical de la fórmula: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$, $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$ o $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "oxima" es un radical de la fórmula: $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$, $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$, o $-\text{CH}(=\text{NOH})$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "hidrazida" es un radical de la fórmula: $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "hidrazina" es un radical de la fórmula: $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$, $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$, o $-\text{NHNH}_2$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "hidrazona" es un radical de la fórmula: $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^\#)_2)(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}_2)(\text{R}^\#)_2$, $-\text{N}(\text{R}^\#)(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$, o $-\text{NH}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "azida" es un radical de la fórmula: $-\text{N}_3$.

Un grupo "isocianato" es un radical de la fórmula: $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$.

Un grupo "isotiocianato" es un radical de la fórmula: $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$.

Un grupo "cianato" es un radical de la fórmula: $-\text{OCN}$.

Un grupo "tiocianato" es un radical de la fórmula: $-\text{SCN}$.

Un grupo "tioéter" es un radical de la fórmula: $-\text{S}(\text{R}^\#)$, donde $\text{R}^\#$ es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "tiocarbonilo" es un radical de la fórmula: $-\text{C}(=\text{S})(\text{R}^\#)$, donde $\text{R}^\#$ es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "sulfínico" es un radical de la fórmula: $-\text{S}(=\text{O})(\text{R}^\#)$, donde $\text{R}^\#$ es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "sulfona" es un radical de la fórmula: $\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^\#)$, donde $\text{R}^\#$ es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula: $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ o $-\text{N}(\text{alquilo})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$, donde cada alquilo y $\text{R}^\#$ son como se han definido anteriormente.

Un grupo "sulfonamida" es un radical de la fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^\#)$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "fosfonato" es un radical de la fórmula: $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$, o $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^\#)$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "fosfina" es un radical de la fórmula: $-\text{P}(\text{R}^\#)_2$, donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se ha definido anteriormente.

Cuando se dice que los grupos descritos en esta invención, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en esta solicitud, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcóxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfínico; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcóxiamina; ariloxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=\text{O}$); $\text{B}(\text{OH})_2$,

O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo), ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilalcoxi.

Como se usa en esta invención, el término "compuesto de purina" se refiere a los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en esta invención. En una realización, un "compuesto de purina" es un compuesto expuesto en la tabla 1. El término "compuesto de purina" incluye sales, tautómeros, isotopólogos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de purina proporcionados en esta invención.

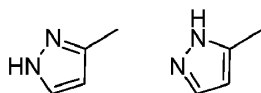
Como se usa en esta invención, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas obtenidas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas obtenidas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pámico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfánico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de hidrocloreto y mesilato. Otros son muy conocidos en la técnica, ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Tal y como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto de purina que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de los otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de purina pueden tener centros quirales y pueden producirse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se encuentran incluidas en las realizaciones descritas en esta solicitud, incluyendo las mezclas de las mismas.

El uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos de purina, así como el uso de mezclas de esas formas, se encuentra comprendido en las realizaciones descritas en esta invención. Por ejemplo, pueden utilizarse mezclas que comprendan cantidades iguales o dispares de los enantiómeros de un compuesto de purina particular en los procedimientos y las composiciones descritos en esta invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse de manera asimétrica mediante el uso de técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Ver, *p.ej.*, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También cabe señalar que los compuestos de purina pueden incluir isómeros E y Z o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos de purina se aíslan como el isómero E o Z. En otras realizaciones, los compuestos de purina son una mezcla de los isómeros E y Z.

"Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden diferir dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en disolución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se refieren como tautómeros una de otra:



Como comprenderá fácilmente el experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

También debería indicarse que los compuestos de purina pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en al menos uno de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o pueden enriquecerse isotópicamente, tales como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en esta invención, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, *por ejemplo*, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, *por ejemplo*, reactivos de ensayos de unión y agentes de diagnóstico, *por ejemplo*, agentes de formación de imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de purina como se describen en esta invención, ya sean radioactivas o no, se encuentren comprendidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en esta invención. En algunas realizaciones, se proporcionan isotópologos de los compuestos de purina, *por ejemplo*, los isotópologos son compuestos de purina enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

"Tratar", como se usa en esta invención, significa un alivio, en su totalidad o en parte de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí mismo. En una realización, el trastorno es malaria.

"Prevenir", como se usa en esta invención, significa un procedimiento para retrasar y/o excluir la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es malaria, como se describe en esta invención, o síntomas de la misma. En una realización, la prevención incluye la profilaxis.

El término "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de purina significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas del mismo, descritos en esta invención. En una realización, el trastorno es malaria. El término "cantidad efectiva" incluye "cantidad efectiva para la profilaxis" así como "cantidad efectiva para el tratamiento".

El término "cantidad efectiva para la profilaxis" se refiere a una concentración de compuesto de esta invención que es eficaz para inhibir, disminuir la probabilidad de la enfermedad por parásitos palúdicos, o prevenir la malaria por parásitos palúdicos, cuando se administra antes de la infección, *es decir*, antes, durante y/o después del período de exposición a los parásitos palúdicos.

El término "profilaxis" incluye la profilaxis causal, *es decir*, la actividad antipalúdica que comprende la prevención del desarrollo preeritrocitario del parásito, la profilaxis supresora, *es decir*, la actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la infección en fase sanguínea y, para la malaria, la profilaxis terminal, *es decir*, la actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la infección en fase intrahepática. Este término incluye la profilaxis primaria (*es decir*, la prevención de la infección inicial) en la que el compuesto antipalúdico se administra antes, durante y/o después del período de exposición a los parásitos palúdicos y la profilaxis terminal (*es decir*, para prevenir recaídas o la aparición de síntomas clínicos de malaria) cuando el compuesto antipalúdico se administra hacia el final de y/o después del período de exposición a los parásitos palúdicos pero antes de los síntomas clínicos. Típicamente, contra las infecciones por *P. falciparum*, se usa la profilaxis supresora, mientras que contra *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, se usa la profilaxis terminal.

Del mismo modo, el término "cantidad efectiva para el tratamiento" se refiere a una concentración de compuesto que es eficaz en el tratamiento de la infección por paludismo, *por ejemplo*, provoca una reducción en el número de parásitos en la sangre después de un examen microscópico cuando se administra después de que se ha producido una infección.

"Combinación" o administración "en combinación" incluye la administración como una mezcla, la administración simultánea usando formulaciones separadas y la administración consecutiva en cualquier orden.

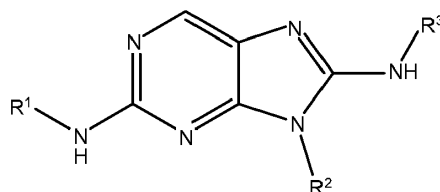
"Consecutiva" significa que han pasado más de 10 minutos entre la administración del anticuerpo anti-MIF y la

administración del agente quimioterapéutico. El período de tiempo puede ser entonces más de 10 minutos, más de 30 minutos, más de 1 hora, más de 3 horas, más de 6 horas o más de 12 horas.

El término "sujeto" incluye un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya, en una realización, un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener malaria, o un síntoma de la misma. En una realización, un sujeto es un mamífero no humano.

10 COMPUESTOS DE PURINA

En esta invención se proporciona un compuesto de purina de Fórmula (I),



(I)

donde

R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C₁₋₄) y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄); o R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄);

R² es L-R^{2a} o L-R^{2b},

L es un enlace o (alquilo C₁₋₂);

R^{2a} se selecciona entre azetidilo, pirolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo u octahidro-1H-isoindolilo;

R^{2b} es CH₂NR₂, CH₂CH₂NR₂, CH(CH₃)NR₂ o C(CH₃)₂NR₂,

R³ es fenilo o piridilo, sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₄) u O-alquilo (C₁₋₄), donde el alquilo está opcionalmente fluorado; y

R es H o alquilo (C₁₋₄);

siempre que el compuesto no sea

N²-ciclopentil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina; o

N²-ciclohexil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina;

donde un grupo cicloalquilo es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo;

un heterociclilo es un grupo cicloalquilo no aromático en el que uno a cuatro átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N.

En una realización, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C₁₋₂) y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄); preferentemente donde R¹ es isopropilo o t-butilo.

En otra realización, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂);

preferentemente donde R^{1a} y R^{1b} forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o tetrahidropiranilo; o

preferentemente donde R^{1c} es H o CH₃; o

preferentemente donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-metil-ciclopentilo, 1-metil-tetrahidropiranilo o 4-metil-tetrahidropiranilo.

En otra realización, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-; o donde R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂; o donde R² es azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1H-isoindolilo, CH₂-pirrolidilo, CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo.

En otra realización, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-; o donde R² es CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(CH₃), CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)NH₂ o CH₂C(CH₃)₂NH₂.

En otra realización, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado.

En otra realización, R³ está sustituido con al menos un F, Cl, CN, CHF₂, CF₃u OCF₃; o donde R³ es fenilo sustituido en meta.

En otra realización, R³ es piridilo, sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado; preferentemente donde R³ está sustituido con al menos un Cl o CF₃.

En otra realización, el compuesto de purina es:

9-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-N2-terc-butil-N8-(3-clorofenil)-9H-purina-2, 8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(3-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

4-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,

N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(piperazin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

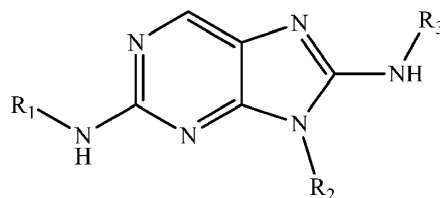
N2-terc-butil-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 5 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N2-terc-butil-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(5-cloropiridin-3-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(3-(dimetilamino)propil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N2-terc-butil-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-ciclopropil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 25 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-etilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 55 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 65 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-(difluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9- (piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3- (trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8- diamina,
 5 N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5- (trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,4-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina -2,8-diamina,
 25 (S)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina -2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N2-terc-butil-9-(octahidro-1H-isoindol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2, 8-diamina,
 45 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2, 8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina -2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 N2-terc-butil-N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 65 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(azetidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-(2-(terc-butilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)-5-clorobenzonitrilo,
 9-(2-aminoetil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-amino-2-metilpropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-cloro-5-(2-(isopropilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminoetil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-cloro-5-(2-(ciclopentilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(3-aminobutil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 (S)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina, o
 (R)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.

También se describen en esta invención compuestos de purina que tienen la siguiente Fórmula (I):



(I)

donde:

R^1 es $CR^{1a}R^{1b}R^{1c}$, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C_{1-4}) y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4}); o R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4});

R^2 es $L-R^{2a}$ o $L-R^{2b}$,

L es un enlace o (alquilo C₁₋₂);

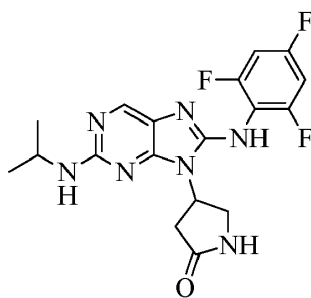
R^{2a} es heterociclilo o heteroarilo que contiene N de 3-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁₋₄) o alquilo (C₁₋₄)-NR₂;

R^{2b} es (alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado)-NR₂,

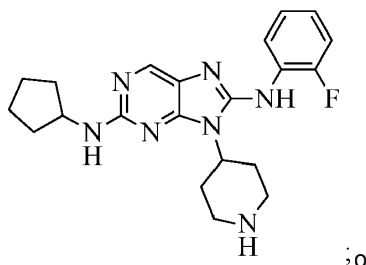
R³ es fenilo o piridilo, sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₄) u O-alquilo (C₁₋₄), donde el alquilo está opcionalmente fluorado; y

R es H o alquilo (C₁₋₄);

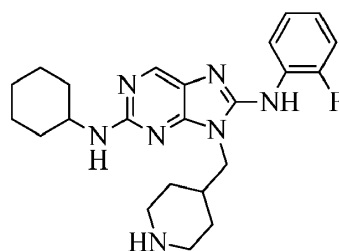
siempre que el compuesto no sea 4-(2-(isopropilamino)-8-((2,4,6-trifluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidin-2-ona



N²-ciclopentil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



N²-ciclohexil-N⁸-(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina.



En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (I), R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C₁₋₂) y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄). Por ejemplo, R¹ es isopropilo o t-butilo. En otra realización, R¹ es isopropilo. En una realización, R¹ es t-butilo. En otras realizaciones, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂). En algunas realizaciones, R^{1a} y R^{1b} forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o tetrahidropiranilo. En algunas de tales realizaciones, R^{1c} es H o CH₃. En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-metil-ciclopentilo, 1-metil-tetrahidropiranilo o 4-metil-tetrahidropiranilo. En una realización, R¹ es ciclopropilo. En una realización R¹ es ciclobutilo. En una realización, R¹ es ciclopentilo. En una realización, R¹ es tetrahidropiranilo. En una realización, R¹ es 1-metil-ciclopropilo. En una realización R¹ es 1-metil-ciclobutilo. En una realización, R¹ es 1-metil-ciclopentilo. En una realización específica, R¹ es 1-metil-tetrahidropiranilo. En una realización específica R¹ es 4-metil-tetrahidropiranilo. En una realización específica, R¹ es 4-metil-tetrahidropiran-4-ilo.

En algunas realizaciones, R² es L-R^{2a} y R^{2a} se selecciona entre azetidilo, pirolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo u octahidro-1H-isoindolilo. En algunas realizaciones, R² es L-R^{2a} y R^{2a} se selecciona entre azetidilo, pirolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo u octahidro-1H-isoindolilo

- no sustituido. En algunas de tales realizaciones, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂. En aún otras realizaciones, R² es azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1H-isoindolilo, CH₂-pirrolidilo, CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo. En una realización, R² es azetidilo. En una realización, R² es piperidilo. En una realización, R² es pirrolidilo. En una realización, R² es octahidrociclopenta[c]pirrolilo. En una realización, R² es octahidro-1H-isoindolilo. En una realización, R² es -CH₂-pirrolidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-pirrolidilo. En una realización, R² es -CH₂-piperidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-piperidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-imidazolilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-piperazinilo.
- 10 En aún otras realizaciones, R² es L-R^{2b} y R^{2b} es CH₂NR₂, CH₂CH₂NR₂, CH(CH₃)NR₂ o C(CH₃)₂NR₂, en algunas de tales realizaciones, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-. Por ejemplo, R² es CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(CH₃), CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)NH₂ o CH₂C(CH₃)₂NH₂. En una realización, R² es CH₂CH₂NH₂. En una realización, R² es CH₂CH₂NH(CH₃), en una realización, R² es CH₂CH₂CH₂NH₂. En una realización, R² es CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂. En una realización, R² es CH₂CH(CH₃)NH₂. En una realización, R² es CH₂C(CH₃)₂NH₂.
- 15 En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ es sustituido con al menos un F, Cl, CN, CHF₂, CF₃ o OCF₃.
- 20 En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta, por ejemplo, R³ es meta-Cl-fenilo, meta-CN-fenilo, meta-CF₃-fenilo o meta-OCF₃-fenilo. En una realización, R³ es meta-Cl-fenilo. En una realización, R³ es meta-CN-fenilo, en una realización, R³ es meta-CHF₂-fenilo. En la realización, R³ es meta-CF₃-fenilo. En la realización, R³ es meta-OCF₃-fenilo.
- 25 En aún otras realizaciones, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es independientemente F, Cl, CN o CF₃. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es F. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es Cl. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es CF₃. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde un sustituyente es F y un sustituyente es Cl. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde un sustituyente es CF₃ y un sustituyente es Cl. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, en el que un sustituyente es CN y un sustituyente es Cl.
- 30 En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido en para, por ejemplo, para-OCF₃-fenilo, para-CF₃-fenilo, para-CN-fenilo o para-Cl-fenilo. En una realización, R³ es para-Cl-fenilo. En una realización, R³ es para-OCF₃-fenilo. En una realización, R³ es para-CF₃-fenilo. En una realización, R³ es para-CN-fenilo. En una realización, R³ es para-OCF₃-fenilo. En algunas realizaciones, R³ es meta-Cl, meta-CF₃-fenilo, meta-Cl, meta-OCF₃-fenilo o meta-Cl, meta-F-fenilo. En algunas realizaciones, R³ es meta-Cl, para-CF₃-fenilo o para-Cl, meta-CF₃-fenilo. En una realización, R³ es orto-F, meta-Cl-fenilo. En una realización, R³ es meta-Cl, para-Cl-fenilo. En otras realizaciones, R³ es piridilo, sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ está sustituido con al menos un Cl o CF₃.
- 40 En algunas realizaciones, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂), R² es piperidilo, pirrolidilo, CH₂-pirrolidilo, CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo. En algunas de tales realizaciones, R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta o fenilo sustituido en bis-meta. En algunas de tales realizaciones, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropirranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopentilo o 1-metil-tetrahidropirranilo. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta o fenilo sustituido en bis-meta. En algunas realizaciones, R³ es meta-Cl-fenilo, meta-CN-fenilo, meta-CF₃-fenilo o meta-OCF₃-fenilo, o R₃ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es independientemente CN, F, Cl o CF₃.
- 50 En algunas realizaciones, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C₁₋₂) y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₄). Por ejemplo, R¹ es isopropilo o t-butilo. En otra realización, R¹ es isopropilo. En una realización, R¹ es t-butilo. En otras realizaciones, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, y R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂). En algunas realizaciones, R^{1a} y R^{1b} forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o tetrahidropirranilo. En algunas de tales realizaciones, R^{1c} es H o CH₃. En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropirranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopentilo, 1-metil-tetrahidropirranilo o 4-metil-tetrahidropirranilo. En una realización, R¹ es ciclopropilo. En una realización R¹ es ciclobutilo. En una realización, R¹ es ciclopentilo. En una realización, R¹ es tetrahidropirranilo. En una realización específica, R¹ es 1-metil-tetrahidropirranilo. En una realización específica R¹ es 4-metil-tetrahidropirranilo. En una realización específica, R¹ es 4-metil-tetrahidropirran-4-ilo.
- 60 En algunas realizaciones, R² es L-R^{2a} y R^{2a} se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo o imidazolilo. En algunas realizaciones, R² es L-R^{2a} y R^{2a} se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo o imidazolilo no sustituido. En algunas de tales realizaciones, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂. En aún otras realizaciones, R² es piperidilo, pirrolidilo, CH₂-pirrolidilo,
- 65

CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo. En una realización, R² es piperidilo. En una realización, R² es pirrolidilo. En una realización, R² es -CH₂-pirrolidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-pirrolidilo. En una realización, R² es -CH₂-piperidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-piperidilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-imidazolilo. En una realización, R² es CH₂CH₂-piperazinilo.

5 En aún otras realizaciones, R² es L-R^{2b} y R^{2b} es CH₂NR₂ o CH₂CH₂NR₂. En algunas de tales realizaciones, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-. Por ejemplo, R² es CH₂CH₂CH₂NH₂ o CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂. En una realización, R² es CH₂CH₂CH₂NH₂. En una realización, R² es CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂.

10 En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ es sustituido con al menos un F, Cl, CN, CHF₂, CF₃ o OCF₃.

En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta, por ejemplo, R³ es meta-Cl-fenilo, meta-CN-fenilo, meta-CF₃-fenilo o meta-OCF₃-fenilo. En una realización, R³ es meta-Cl-fenilo. En una realización, R³ es meta-CN-fenilo, en una realización, R³ es meta-CHF₂-fenilo. En la realización, R³ es meta-CF₃-fenilo. En la realización, R³ es meta-OCF₃-fenilo.

En aún otras realizaciones, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es independientemente F, Cl o CF₃. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es F. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es Cl. En una realización, R³ es fenilo sustituido en bis-meta, donde un sustituyente es F y un sustituyente es Cl.

En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido en para, por ejemplo, para-OCF₃-fenilo, para-CF₃-fenilo, para-CN-fenilo o para-Cl-fenilo. En una realización, R³ es para-Cl-fenilo. En una realización, R³ es para-OCF₃-fenilo. En una realización, R³ es para-CF₃-fenilo. En una realización, R³ es para-CN-fenilo. En una realización, R³ es para-OCF₃-fenilo. En algunas realizaciones, R³ es meta-Cl, meta-CF₃-fenilo, meta-Cl, meta-OCF₃-fenilo o meta-Cl, meta-F-fenilo. En una realización, R³ es orto-F, meta-Cl-fenilo. En una realización, R³ es meta-Cl, para-Cl-fenilo. En otras realizaciones, R³ es piridilo, sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ está sustituido con al menos un Cl o CF₃.

30 En algunas realizaciones, R¹ es CR^{1a}R^{1b}R^{1c}, R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C₁₋₂), R² es piperidilo, pirrolidilo, CH₂-pirrolidilo, CH₂CH₂-pirrolidilo, CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-piperidilo, CH₂CH₂-imidazolilo o CH₂CH₂-piperazinilo. En algunas de tales realizaciones, R² está sustituido con CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂NH₂. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C₁₋₂) fluorado u O-alquilo (C₁₋₂) fluorado. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta o fenilo sustituido en bis-meta. En algunas de tales realizaciones, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropirranilo, 1-metilciclopropilo, 1-metil-ciclopentilo o 1-metil-tetrahidropirranilo. En algunas de tales realizaciones, R³ es fenilo sustituido en meta o fenilo sustituido en bis-meta. En algunas realizaciones, R³ es meta-Cl-fenilo, meta-CN-fenilo, meta-CF₃-fenilo o meta-OCF₃-fenilo, o R₃ es fenilo sustituido en bis-meta, donde cada sustituyente es independientemente F, Cl o CF₃.

Otras realizaciones proporcionadas en esta invención incluyen combinaciones de al menos una de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

45 Compuestos representativos de Fórmula (I) se exponen en la tabla 1.

En una realización, el compuesto es 9-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-N2-terc-butil-N8-(3-clorofenil)-9H-purina-2, 8-diamina,

50 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

55 En una realización, el compuesto es 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

60 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.

65 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es 9-(3-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

5 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

10 En una realización, el compuesto es 4-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo.

En una realización, el compuesto es N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

15 En una realización, el compuesto es N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina.

20 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

25 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

30 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(2-(piperazin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

35 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

40 En una realización, el compuesto es N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

45 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

50 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(5-cloropiridin-3-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

55 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(3-(dimetilamino)propil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

60 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-ciclopropil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

65 En una realización, el compuesto es 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9H-purina-2,8-diamina.

- En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9- 1-metilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9- 1-etilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 5 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- 10 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 15 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3,5-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 20 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 25 En una realización, el compuesto es 9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 30 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 35 En una realización, el compuesto es 3-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purina- 2,8-diamina.
- 40 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 45 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 50 En una realización, el compuesto es N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2, 8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 55 En una realización, el compuesto es N8-(3-(difluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 60 En una realización, el compuesto es N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- 65

- En una realización, el compuesto es 9-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- 5 En una realización, el compuesto es N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 10 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 15 En una realización, el compuesto es N8-(3,4-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 20 En una realización, el compuesto es (S)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 25 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 30 En una realización, el compuesto es N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 35 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 40 En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(octahidro-1H-isoindol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.
- 45 En una realización, el compuesto es N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 50 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 55 En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 60 En una realización, el compuesto es N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- En una realización, el compuesto es N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.
- 65 En una realización, el compuesto es N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-

diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-9-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.

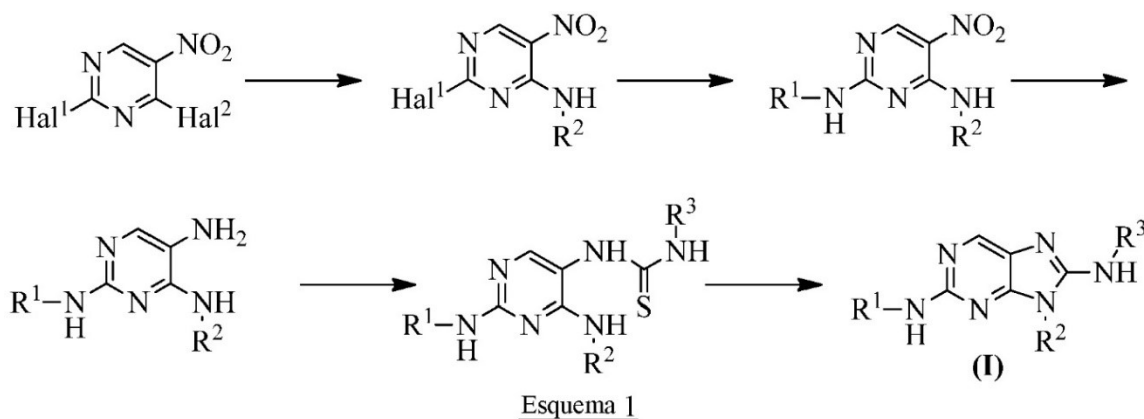
En una realización, el compuesto es 9-(azetidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.

En una realización, el compuesto es N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina.

Cada uno de los compuestos en la tabla 1 se puso a prueba en al menos uno de los ensayos de malaria in vitro y se descubrió que tenía actividad en ellos.

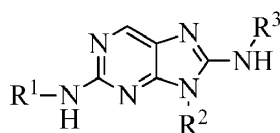
PROCEDIMIENTOS PARA HACER COMPUESTOS DE PURINA

Los compuestos de purina de Fórmula I se pueden hacer usando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles comercialmente. A modo de ejemplo y no de limitación, el compuesto de purina de Fórmula (I) se puede preparar como se describe en la patente estadounidense N.º 7.723.340 y la patente estadounidense N.º 8.158.635, o como se perfila en el esquema 1 mostrado a continuación, así como en los ejemplos expuestos en esta invención. Cabe señalar que un experto en la materia puede saber cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.



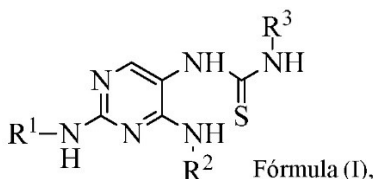
Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de Fórmula (I), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en esta invención, se pueden preparar a partir de una nitropirimidina apropiadamente derivatizada, donde Hal^1 es Cl, y Hal^2 es Cl. El tratamiento de la nitropirimidina dihalogenada con el derivado amínico R^2NH_2 apropiado, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, carbonato sódico, bicarbonato sódico o piridina, en un disolvente, tal como por ejemplo DCM, DMF, dioxano o THF, a temperatura reducida (por ejemplo, $-78^\circ C$), proporcionó la incorporación de la cadena lateral R^2 . El tratamiento de este producto con R^1NH_2 , en presencia de una base, tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, carbonato sódico, bicarbonato sódico o piridina, en un disolvente, tal como por ejemplo DCM, DMF, dioxano o THF, a temperaturas que oscilan entre 0 y $60^\circ C$, dio como resultado la incorporación de la cadena lateral R^1 . La reducción del resto nitro, usando un agente reductor en un disolvente (por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente, tal como MeOH o acetato de etilo, o hierro en presencia de cloruro de amonio en un disolvente, tal como por ejemplo, EtOH, MeOH o agua) proporcionó el derivado de aminopirimidina. El derivado de aminopirimidina se trató con R^3NCS , en un disolvente, tal como THF, DMF, NMP, dioxano o EtOH, para obtener el derivado de tiourea (opcionalmente aislado), que se cicló, usando por ejemplo, EDC o DIC, en un disolvente, por ejemplo, THF, dioxano, NMP o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, $40-80^\circ C$), para proporcionar compuestos de Fórmula (I)

En un ejemplo, en esta invención se describen procedimientos para preparar un compuesto de purina de Fórmula (I)



(I)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia),

con EDC o DIC, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de purina de Fórmula (I), donde:

R^1 es $CR^{1a}R^{1b}R^{1c}$, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C_{1-4}) y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4}); o R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4});

R^2 es $L-R^{2a}$ o $L-R^{2b}$,

L es un enlace o (alquilo C_{1-2});

R^{2a} es heterociclilo o heteroarilo que contiene N de 3-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_{1-4}) o alquilo (C_{1-4})- NR_2 ;

R^{2b} es (alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado)- NR_2 ,

R^3 es fenilo o piridilo, sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C_{1-4}) u O-alquilo (C_{1-4}), donde el alquilo está opcionalmente fluorado; y

R es H o alquilo (C_{1-4});

siempre que el compuesto no sea:

4-(2-(isopropilamino)-8-((2,4,6-trifluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidin-2-ona;

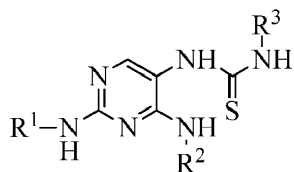
N^2 -ciclopentil- N^8 -(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina; o

N^2 -ciclohexil- N^8 -(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina.

En un ejemplo, el disolvente es THF, dioxano, NMP o DMF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza opcionalmente

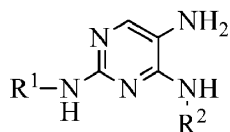
a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80°C.

En algunos ejemplos, los procedimientos comprenden además la preparación de un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ib)

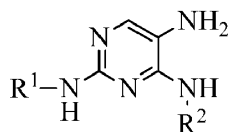


(Ib),

con R³NCS, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia).

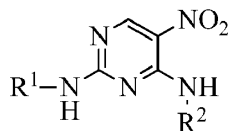
En un ejemplo, el disolvente es THF, DMF, NMP, dioxano o EtOH.

En algunos ejemplos, los procedimientos comprenden además la preparación de un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib),

comprendiendo los procedimientos reducir un compuesto de fórmula (Ic)

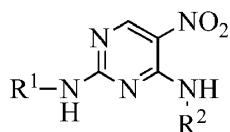


(Ic),

con un agente reductor, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib).

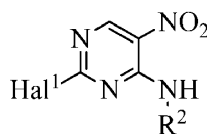
En un ejemplo, el agente reductor es H₂ en presencia de un catalizador. En algunos de tales ejemplos, el catalizador es Pd/C. En algunos de tales ejemplos, el disolvente es MeOH o acetato de etilo. En otros ejemplos, el agente reductor es hierro en presencia de cloruro de amonio. En algunos de tales ejemplos, el disolvente es EtOH, MeOH o agua.

En algunos ejemplos, los procedimientos comprenden además la preparación de un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic),

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (Id)

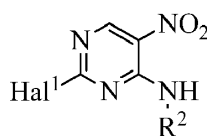


(Id),

con R^1NH_2 , en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic), donde Hal^1 es Cl.

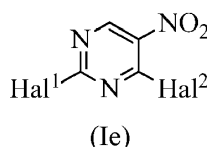
En algunos ejemplos, la base es DIEA, TEA, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o piridina. En otros ejemplos, el disolvente es DCM, DMF, dioxano o THF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

En algunos ejemplos, los procedimientos comprenden además la preparación de un compuesto de fórmula (Id):



(Id),

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ie)



(Ie)

con R^2NH_2 , en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Id), donde Hal^2 es Cl.

En algunos ejemplos, la base es DIEA, TEA, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o piridina. En otros ejemplos, el disolvente es DCM, DMF, dioxano o THF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura reducida, por ejemplo, aproximadamente -78 °C.

PROCEDIMIENTOS DE USO

Los compuestos de purina tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Los compuestos de purina proporcionados en esta invención están destinados al uso en el tratamiento o la prevención de todas las enfermedades, trastornos o afecciones descritos en esta invención. Por consiguiente, los compuestos de purina proporcionados en esta invención son para su uso como medicamento. Por consiguiente, en esta invención se proporcionan los compuestos de purina de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de la malaria. Los procedimientos descritos en esta invención comprenden la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de purina a un sujeto que lo necesita.

En una realización, se proporciona un compuesto de purina de Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende administrar el compuesto a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de purina, como se describe en esta invención.

En otro ejemplo, en esta invención se describen procedimientos para tratar o prevenir la malaria, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de purina, como se describe en esta invención.

En una realización, el compuesto de purina de Fórmula (I) se selecciona de la tabla 1. En algunas realizaciones, la malaria es causada por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* o *Plasmodium malariae*. En una realización, la malaria es causada por *Plasmodium falciparum*. En algunas realizaciones, el compuesto de purina de Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de la invención es para su uso en un procedimiento para tratar y prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de al menos uno de cloroquina, quinina, quinidina, melfloquina, atovaquona, proguanil, doxiciclina, artesunato, arteméter, artemisinina, lumefantrina, amodiaquina, hidroxycloquina, halofantrina,

pirimetamina, sulfadoxina o primaquina.

En otra realización proporcionada en esta invención, el compuesto de purina de Fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de purina de Fórmula (I) de la invención es para su uso en un procedimiento para tratar y prevenir la malaria.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva del compuesto de purina, como se describe en esta invención, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de purina pueden administrarse a un sujeto por vía enteral (por ejemplo, por vía oral, por vía rectal), por vía tópica o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea), en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, pastillas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, pomadas, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar por procedimientos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregador (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua), un codisolvente (por ejemplo, propilenglicol/glicofuro), un tampón, un copolímero (por ejemplo, poli(ácido láctico-co-glicólico, es decir, PLGA), y cera base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad efectiva de los compuestos de purina en la composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis del compuesto de purina que se va a administrar a un sujeto es bastante amplia y variable y puede estar sujeta al criterio de un profesional sanitario. En general, los compuestos de purina pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y el tipo de administración. En un ejemplo, la dosis es aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto de purina que se administre dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración. En una realización, la aplicación de una concentración tópica proporciona exposiciones intracelulares o concentraciones de aproximadamente 0,01-10 μ M.

En otra realización, en esta invención se proporcionan compuestos de purina de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día. En otra realización, en esta invención se proporcionan compuestos de purina de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día del compuesto de purina a un sujeto que lo necesite. En una realización, los compuestos de purina de Fórmula (I) proporcionados en esta invención son para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día del compuesto de purina a un sujeto que lo necesite. En una realización, los compuestos de purina de Fórmula (I) proporcionados en esta invención son para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende la administración de aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente

- En otra realización, en esta invención se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 1 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 5 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 10 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 15 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 20 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 25 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 30 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 35 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 40 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 50 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 70 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 100 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 125 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 140 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 175 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 200 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 250 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 280 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 350 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 500 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 560 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 700 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 750 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 1000 mg del compuesto de purina. En una realización, las formulaciones de dosificación unitaria comprenden 1400 mg del compuesto de purina.
- El compuesto de purina puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente. En una realización particular, se administran dosis de 600 mg o menos como una dosis diaria y se administran dosis de más de 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.
- El compuesto de purina puede administrarse por vía oral por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra por vía oral, el compuesto de purina se administra con una comida y agua. En otra realización, el compuesto de purina se dispersa en agua o zumo (*por ejemplo*, zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra por vía oral como una suspensión.
- El compuesto de purina también puede administrarse por vía intradérmica, vía intramuscular, vía intraperitoneal, vía percutánea, vía intravenosa, vía subcutánea, vía intranasal, vía epidural, vía sublingual, vía intracerebral, vía intravaginal, vía transdérmica, vía rectal, vía mucosa, por inhalación, o vía tópica en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a criterio del profesional sanitario y puede depender en parte del lugar de la afección médica.
- En una realización, en esta invención se proporcionan cápsulas que contienen un compuesto de purina sin un portador, excipiente o vehículo adicional.
- En otra realización, en esta invención se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de purina y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.
- Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pastillas, supositorios, suspensiones, geles, dispositivos intrarruminales (*por ejemplo*, para profilaxis prolongada o liberación controlada), implantes, unciones continuas tópicas, geles de administración transdérmica, unciones puntuales, implantes (incluidos dispositivos, geles, líquidos (por ejemplo, PLGA)) y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido.
- En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un compuesto de purina con un vehículo o diluyente adecuado y usando la cantidad apropiada de la mezcla para rellenar cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no están limitados a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante puede elegirse de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como un sabor y sellante, o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar el compuesto de purina como un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se puede modificar por la adición de ceras para elevar su punto de fusión ligeramente. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto del compuesto de purina puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del compuesto de purina e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye mezclar gránulos con varias tasas de disolución diferentes y rellenar cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción duradera, disolviendo o suspendiendo el compuesto de purina en vehículos oleosos o emulsionados, o añadiendo cantidades de PLGA, que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

En otra realización, los compuestos de purina se pueden administrar solos o en combinación con un coagente útil en el tratamiento de la malaria, tal como sustancias útiles en el tratamiento de la malaria, por ejemplo, un coagente que incluye, pero sin limitarse a, al menos uno de cloroquina, quinina, quinidina, melfloquina, atovacuona, proguanil, doxiciclina, artesunato, arteméter, artemisinina, lumefantrina, amodiaquina, hidroxicloroquina, halofantrina, pirimetamina, sulfadoxina o primaquina.

En otra realización, donde el compuesto de purina se administra a un sujeto antes, simultánea o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o coagentes útiles en el tratamiento de la malaria (por ejemplo, regímenes farmacológicos múltiples), en una cantidad efectiva, los compuestos de purina que se administran simultáneamente con dichos coagentes pueden administrarse en la misma o en diferentes composiciones y por la misma o diferentes vías de administración.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan a título de ilustración, no de limitación. Los compuestos se nombran utilizando la herramienta de generación automática de nombres provista en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica. Un experto en la materia puede modificar los procedimientos expuestos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

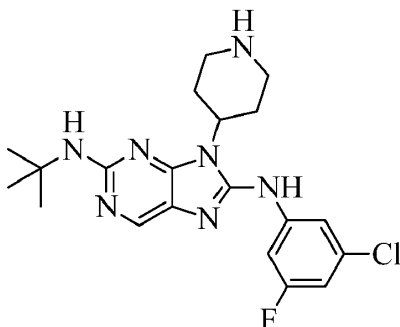
Abreviaturas utilizadas:

Boc	t-Butiloxicarbonilo
Cbz	Carboxibencilo
CDI	Carbonildiimidazol
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1 8-Diazabicyclo 5.4.0 undec-7-eno

DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DFFA	Difenilfosforil azida
EDC	Etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida clorhidrato
ESI	Ionización por electrospray
EtOH	Etanol
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HCl	Ácido clorhídrico
HMPA	Hexametilfosforamida
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
CLAR	Cromatografía líquida de alta resolución
HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en tiempo
KOAc	Acetato de potasio
LCMS	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
EM	Espectrometría de masas
MTBE	Éter metil terc-butílico
NaOH	Hidróxido de sodio
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
pTSA	Ácido p-toluenosulfónico
SEM	2-Trimetilsililetoximetoxi
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBTU	O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio tetrafluoroborato
t-BuOH	Terc-butanol
TEA	Trietilamina
ATF	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsilano

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

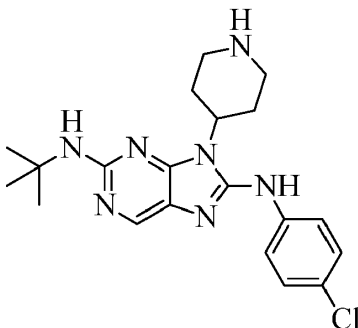
Ejemplo 1. N2-(terc-butil)-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



5 **4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 2 mmol) y 1-cloro-3-fluoro-5-isotiocianatobenceno (0,36 g, 2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,7 g, 4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 35%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 518, 519 [M, M+1]⁺.

15 **N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.** A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 0,67 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (250 mg, 82%). MS (ESI) *m/z* 418, 419 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,81-2,93 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

20 **Ejemplo 2. N2-(*tert*-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina**



25 **4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2,5 g, 13 mmol) y DIPEA (6,6 ml, 39 mmol) en IPA (40 ml) se le añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,6 g, 13 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 89%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 358 [M+1]⁺.

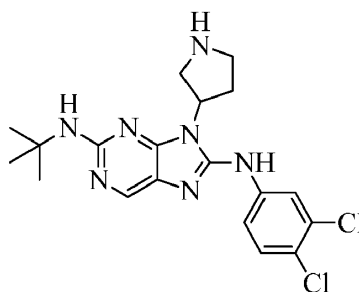
30 **4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 10 mmol), *tert*-butilamina (1,1 g, 15 mmol) y bicarbonato de sodio (1,6 g, 20 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 92%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 395 [M+1]⁺.

40 **4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 4,6 mmol) en etanol:agua (20ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (2,6 g, 46 mmol) y cloruro de amonio (0,24 g, 4,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 365 [M+1]⁺.

4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,2 mmol) y 1-cloro-4-isotiocianatobenceno (0,4 g, 2,2 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,8 g, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 500 $[M+1]^+$.

N2-(*tert*-butil)-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,5 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,19 g, 92%). MS (ESI) m/z 400 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

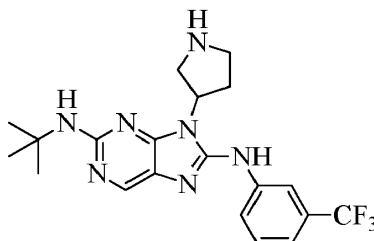
Ejemplo 3. N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina



3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1,7 mmol) y 1,2-dicloro-4-isotiocianatobenceno (0,35 g, 1,7 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,65 g, 3,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló. El producto aislado se trituró con éter de petróleo para proporcionar 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 520 $[M+1]^+$.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,1 g, 23%). MS (ESI) m/z 420 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

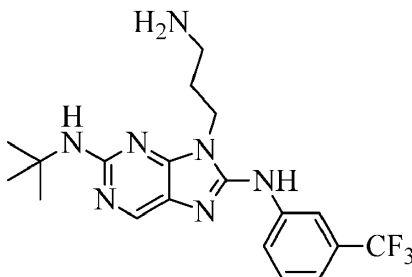
Ejemplo 4. N2-(*tert*-butil)-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1,7 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,34 g, 1,7 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,65 g, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló. El producto aislado resultante se trituró con éter de petróleo para proporcionar 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 520 $[M+1]^+$.

N2-(*tert*-butil)-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,08 g, 30%). MS (ESI) *m/z* 420 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J= 8 Hz, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 5. 9-(3-aminopropil)-N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



(3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,7 g, 3,6 mmol) y DIPEA (1,9 ml, 10,8 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,6 g, 3,6 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar (3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g). MS (ESI) *m/z* 330, 331 [M-1, M]⁺.

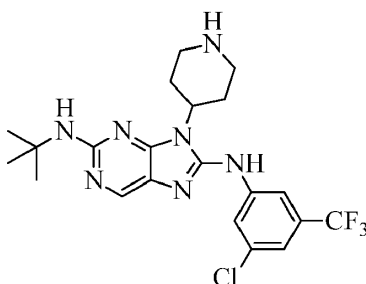
(3-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. Una solución agitada de (3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,1 mmol), *tert*-butilamina (0,6 g, 7,8 mmol) y bicarbonato de sodio (0,5 g, 5,9 mmol) en DMF (12 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar (3-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 97%) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z* 369 [M+1]⁺.

(3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de (3-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,9 g, 2,4 mmol) en etanol:agua (15 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,4 g, 24 mmol) y cloruro de amonio (0,13 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar (3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,8 g) como un sólido marrón. MS(ESI) *m/z* 339 [M+1]⁺.

(3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)propil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de (3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,4 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 2,4 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,9 g, 4,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 25%) como un sólido marrón. MS(ESI) *m/z* 508 [M+1]⁺.

9-(3-aminopropil)-N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de (3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,6 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 9-(3-aminopropil)-N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,12 g, 50%). MS (ESI) *m/z* 408 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,31 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,27 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

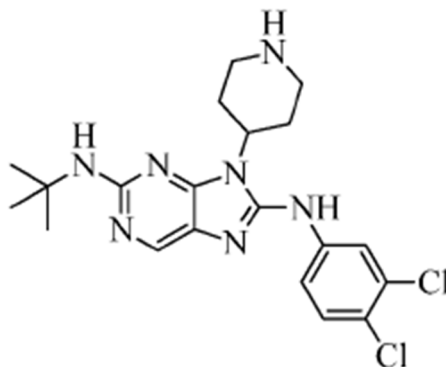
Ejemplo 6. N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 2 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,7 g, 4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 46%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 568, 569 [M, M+1]⁺.

N2-(*tert*-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (230 mg, 93%). MS (ESI) *m/z* 468, 469 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,27 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

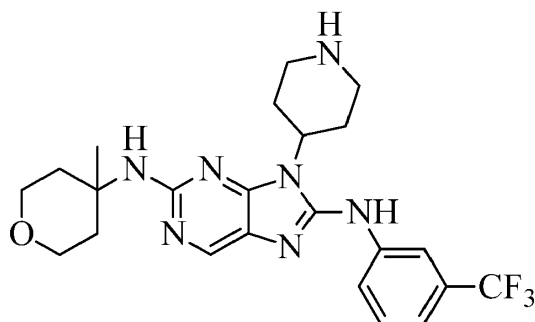
Ejemplo 7. N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,2 mmol) y 1,2-dicloro-4-isotiocianatobenceno (0,5 g, 2,2 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,8 g, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto aislado se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 534, 535 [M, M+1]⁺.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,4-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 1,5 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió HCl en dioxano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,4 g, 60%). MS (ESI) *m/z* 434,435 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 4H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 8. N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 5,73 mmol) y DIPEA (3 ml, 17,18 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 6,30 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 358, 360 [M, M+2]⁺.

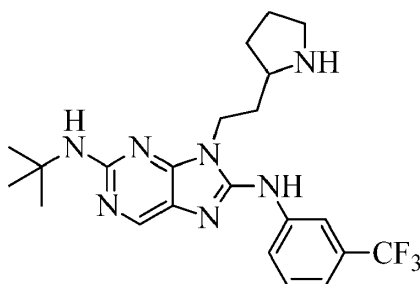
4-((2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,79 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0,47 g, 3,07 mmol) y bicarbonato de sodio (0,47 g, 5,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-((2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 50%) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) m/z 437 [M+1]⁺.

4-((5-amino-2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,37 mmol) en etanol:agua (12 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (0,8 g, 13,75 mmol) y cloruro de amonio (0,08 g, 1,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 72%) como un sólido marrón. MS(ESI) m/z 407 [M+1]⁺.

4-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-((*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,98 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,22 g, 1,08 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,38 g, 1,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 27%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 576, 578 [M, M+2]⁺.

N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,26 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (10 mg, 9%). MS (ESI) m/z 476,2, 477,2 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,33 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 5H), 3,35-3,40 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

Ejemplo 9. N2-(*terc*-butil)-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



2-(2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,75 g, 3,9 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 11,6 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes 2-(2-aminoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 3,9 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 2-(2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 372, 373 [M, M+1]⁺.

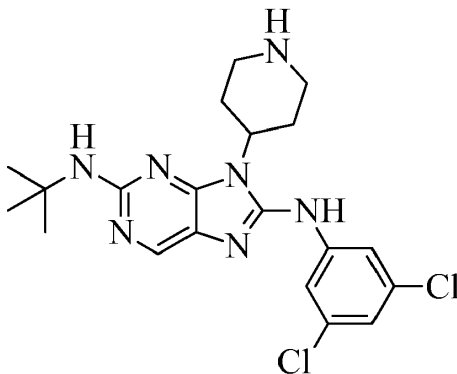
2-(2-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo . A una solución agitada de 2-(2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *terc*-butilamina (0,6 g, 8 mmol) y bicarbonato de sodio (0,5 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 2-(2-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 61%) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) m/z 409 [M+1]⁺.

2-(2-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2-(2-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,5 mmol) en etanol:agua (15 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,4 g, 25 mmol) y cloruro de amonio (0,13 g, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 2-(2-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 86%) como un sólido marrón. MS(ESI) m/z 379 [M+1]⁺.

2-(2-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2-(2-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,9 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,4 g, 1,9 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,7 g, 3,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 2-(2-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 49%) como un sólido blanquecino. MS(ESI) m/z 548 [M+1]⁺.

N2-(*terc*-butil)-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 2-(2-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 0,8 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (345 mg, 96%). MS (ESI) m/z 448 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,23-4,32 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,53 (s, 10H).

Ejemplo 10. N2-(*terc*-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (7,5 g, 39 mmol) y DIPEA (20,6 ml, 116 mmol) en IPA (100 ml) se le añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,73 g, 38,6 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 358, 359 [M, M+1]⁺.

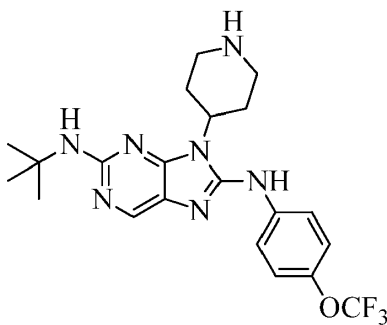
4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 42 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió *terc*-butilamina (6 g, 84 mmol) y bicarbonato de sodio (5 g, 63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 g, 73%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 395 [M+1]⁺.

4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 25 mmol) en etanol:agua (120 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (14 g, 253 mmol) y cloruro de amonio (1,34 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9 g, 97%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365 [M+1]⁺.

4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3,5-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 2 mmol) y 1,3-dicloro-5-isotiocianatobenceno (0,34 g, 2 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,63 g, 3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3,5-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 46%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 534, 535 [M, M+1]⁺.

N2-(*terc*-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3,5-diclorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,75 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (120 mg, 37%). MS (ESI) m/z 434, 435, 436, 437 [M, M+1, M+2, M+3]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (sa, 1H), 7,65 (sa, 2H), 7,07-7,08 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,80-2,92 (m, 4H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 11. N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina

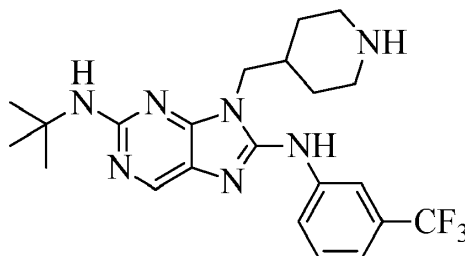


4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,6 mmol) y 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (0,36 g, 1,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,6 g, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 40%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 550 [M+1]⁺.

N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,7 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante

procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (260 mg, 80%). MS (ESI) m/z 450 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,47-4,52 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,75-2,89 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

5 Ejemplo 12. N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



4-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,7 mg, 3,4 mmol) y DIPEA (1,92 ml, 10,80 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (770 mg, 3,4 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g) como un sólido amarillo. MS(ESI) m/z 372 $[M+1]^+$.

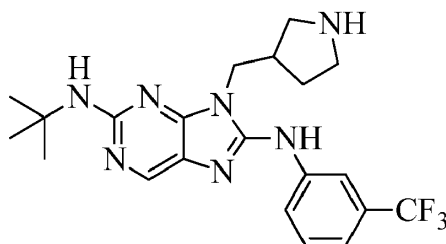
4-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 4 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió *terc*-butilamina (0,6 g, 8 mmol) y bicarbonato de sodio (0,5 g, 6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 61%) como un sólido amarillo. MS(ESI) m/z 409 $[M+1]^+$.

4-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,5 mmol) en etanol:agua (15 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,4 g, 25 mmol) y cloruro de amonio (0,13 g, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 86%) como un sólido marrón. MS(ESI) m/z 379 $[M+1]^+$.

4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,9 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,4 g, 1,9 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,7 g, 3,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 39%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 548 $[M+1]^+$.

N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,7 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,3 g, 92%). MS (ESI) m/z 448 $[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,40-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 13. N2-(*terc*-butil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,7 g, 3,4 mmol) y DIPEA (1,9 ml, 11 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió 3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,72 g, 3,4 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 358, 359 [M, M+1]⁺.

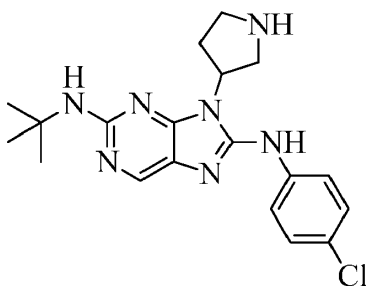
3-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,9 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió *terc*-butilamina (0,6 g, 7,8 mmol) y bicarbonato de sodio (0,5 g, 5,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,9 g, 58%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 395 [M+1]⁺.

3-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 3-(((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,9 g, 2,3 mmol) en etanol:agua (12 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,28 g, 23 mmol) y cloruro de amonio (0,12 g, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 3-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 90%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365 [M+1]⁺.

3-((2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 3-(((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,9 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,4 g, 1,9 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,73 g, 3,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-((2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 39%) como un sólido blanquecino. MS(ESI) m/z 534 [M+1]⁺.

N2-(*terc*-butil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 3-((2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,8 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,31 g, 95%). MS (ESI) m/z 434 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 2H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 14. N2-(*terc*-butil)-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina



3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,5 g, 7,7 mmol) y DIPEA (2,8 ml, 15,5 mmol) en IPA (25 ml) se le añadió 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 7,7 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g). MS (ESI) m/z 342, 343 [M-1, M]⁺.

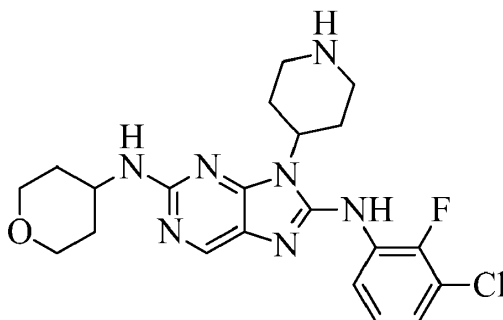
3-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución agitada de 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 8,2 mmol), *terc*-butilamina (1,2 g, 16,3 mmol) y bicarbonato de sodio (1,0 g, 12,2 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 3-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 381 [M+1]⁺.

3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 7,9 mmol) en etanol:agua (40 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (4,4 g, 79 mmol) y cloruro de amonio (0,48 g, 7,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,2 g) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 351 [M+1]⁺.

3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1,7 mmol) y 1-cloro-4-isotiocianatobenceno (0,3 g, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,65 g, 3,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 486, 487 [M, M+1]⁺.

N2-(*tert*-butil)-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((4-clorofenil)amino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,1 g, 25%). MS (ESI) *m/z* 386, 387 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (sa, 1H), 3,37-3,49 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 2,92-2,99 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,05-2,11 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 15. N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina.



4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 5,73 mmol) y DIPEA (3 ml, 17,18 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 6,30 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 358, 360 [M, M+2]⁺.

4-((5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,79 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,31 g, 3,07 mmol) y bicarbonato de sodio (0,47 g, 5,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-((5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 51%) como un sólido marrón pálido. MS (ESI) *m/z* 443 [M+1]⁺.

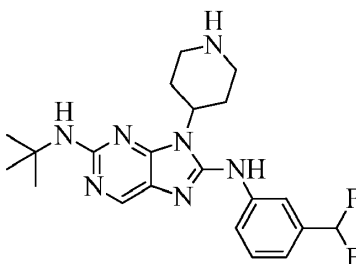
4-((5-amino-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1,42 mmol) en etanol:agua (12 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (0,8 g, 14,20 mmol) y cloruro de amonio (0,08 g, 1,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 73%) como un sólido marrón. MS(ESI) *m/z* 394 [M+1]⁺.

4-(8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 1,02 mmol) y 1-cloro-2-fluoro-3-isotiocianatobenceno (0,21 g, 1,12 mmol) en THF se

le añadió EDCI (0,39 g, 2,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 36%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 546, 547 [M, M+1]⁺.

N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,37 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (70 mg, 43%). MS (ESI) m/z 446, 447 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,58, 8,05 (sa, 1H), 7,44 (sa, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,61 (sa, 1H), 3,98-4,08 (m, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 4H), 2,01-2,08 (m, 4H), 1,55-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 16. N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



1-(difluorometil)-3-nitrobenceno. A una solución agitada de 3-nitrobenzaldehído (1,0 g, 7 mmol) diclorometano (30 ml) se le añadió DAST (2,5 ml, 13 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos se dejó luego calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 1-(difluorometil)-3-nitrobenceno (0,95 g, 83%) como un sólido gomoso marrón.

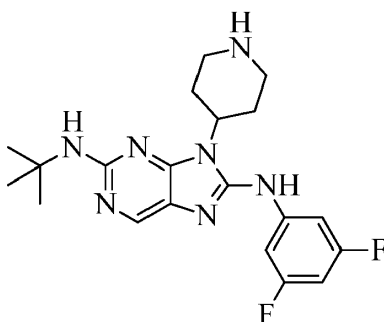
3-(difluorometil)anilina. A una solución agitada de 1-(difluorometil)-3-nitrobenceno (0,9 g, 5 mmol) en etanol:agua (15:3 ml) se añadió polvo de hierro (3,0 g, 52 mmol) y cloruro de amonio (0,3 g, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(difluorometil)anilina (0,85 g) como un sólido gomoso marrón. MS(ESI) m/z 144 [M+1]⁺.

1-(difluorometil)-3-isotiocianatobenceno A una solución agitada de 3-(difluorometil)anilina (0,85 g, 6 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió trietilamina (1,2 g, 12 mmol) y cloruro de cesio (1 g, 9 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 1-(difluorometil)-3-isotiocianatobenceno (0,42 g, 39%) como un líquido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,49 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,50-6,78 (m, 1H).

4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(difluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 1,1 mmol) y 1-(difluorometil)-3-isotiocianatobenceno (0,2 g, 1,1 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,42 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(difluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 g; 32%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 516, 517 [M+1, M+2]⁺.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-(difluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,3 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (2 ml) a 0 °C y se llevó lentamente a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se controló por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (110 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 5H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 1H).

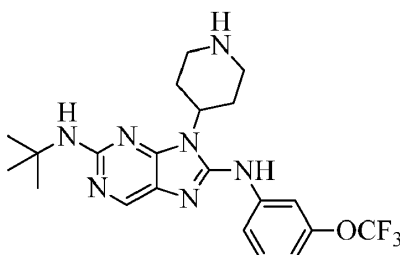
Ejemplo 17. N2-(*tert*-butil)-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina;



4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,5-difluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 2 mmol) y 1,3-difluoro-5-isotiocianatobenceno (0,3 g, 2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,7 g, 4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,5-difluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 36%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 502 [*M*+1]⁺.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3,5-difluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 0,7 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (250 mg, 89%). MS (ESI) *m/z* 402 [*M*+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,54-6,60 (m, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 3,31-3,32 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

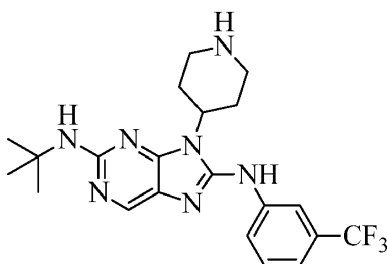
Ejemplo 18. N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



4-(2-(*tert*-butilamino)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1,6 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometoxi)benceno (0,36 g, 1,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,63 g, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 40%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 550 [*M*+1]⁺.

N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 0,7 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (280 mg, 86%). MS (ESI) *m/z* 450 [*M*+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,21 (sa, 1H), 7,63 (sa, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50-4,56 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 2,83-2,96 (m, 4H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 19. N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



5 **4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 5,73 mmol) y DIPEA (3 ml, 17,18 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 6,30 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 358, 360 [M, M+2]⁺.

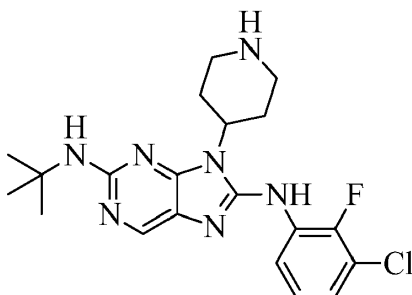
10 **4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,79 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *terc*-butilamina (0,22 g, 3,07 mmol) y bicarbonato de sodio (0,47 g, 5,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 64%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 395 [M+1]⁺.

20 **4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,77 mmol) en etanol:agua (12 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1 g, 18 mmol) y cloruro de amonio (0,1 g, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 83%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365 [M+1]⁺.

25 **4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,37 mmol) y 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,31 g, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió EDCI (0,53 g, 2,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g; 34%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 534, 536 [M, M+2]⁺.

30 **N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina.** A una solución agitada de 4-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,46 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*terc*-butil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (55 mg, 37%). MS (ESI) m/z 434,2, 435,2 [M, M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,54, 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,34 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,59 (sa, 1H), 3,36-3,56 (m, 2H), 3,01-3,14 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 20. N2-(*terc*-butil)-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



45 **4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (4,0 g, 21 mmol) y DIPEA (6 ml, 41 mmol) en IPA (50 ml) se le añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 22 mmol) por partes a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó

lentemente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 82%) como un sólido amarillo. MS(ESI) m/z 358,2 $[M+1]^+$.

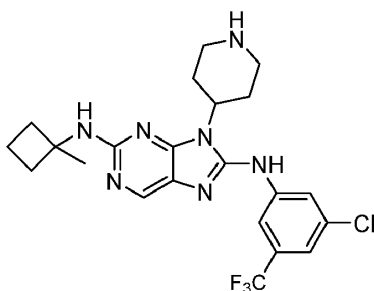
4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 6 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-amina (0,45 g, 6 mmol) y carbonato de sodio (1,8 g, 16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló mediante procedimientos estándar y se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 68%) como un sólido amarillo. MS(ESI) m/z 395,2 $[M+1]^+$.

4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3 mmol) en etanol:agua (50 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,85 g, 33 mmol) y cloruro de amonio (0,18 g, 3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 5 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g) como un sólido marrón. MS(ESI) m/z 365,4 $[M+1]^+$.

4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3 mmol) y 1-cloro-2-fluoro-3-isotiocianatobenceno (0,57 g, 3 mmol) en THF (15 ml) se le añadió EDCI (1 g, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 22%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 517, 518 $[M, M+1]^+$.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,6 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (80 mg, 38%). MS (ESI) m/z 418,2, 419,2 $[M, M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19 (sa, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 4,63-4,75 (m, 1H), 3,63 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,96-3,07 (m, 2H), 2,21-2,23 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 21. N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2,00 g, 10 mmol) y DIPEA (3,70 ml, 20 mmol) en IPA (30 ml) se le añadió por partes 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,10 g, 10 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,40 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 358, 359 $[M, M+1]^+$.

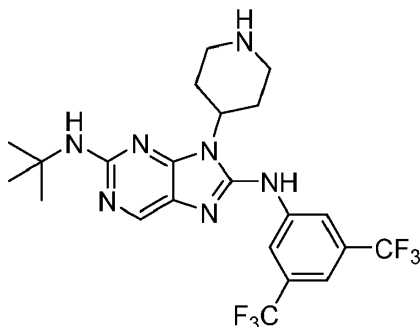
4-((2-((1-metilciclobutil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,80 g, 2,24 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió 1-metilciclobutan-1-amina (0,23 g, 2,68 mmol) y carbonato de sodio (0,48 g, 4,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-((1-metilciclobutil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 61%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 407 $[M+1]^+$.

4-((5-amino-2-((1-metilciclobutil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-((1-metilciclobutil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 1,35 mmol) en etanol y agua (10ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (0,76 g, 14 mmol) y cloruro de amonio (0,07 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-((1-metilciclobutil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 377[M+1]⁺.

4-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclobutil) amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-((1-metilciclobutil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,20 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,28 g, 1,20 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,45 g, 2,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclobutil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,21 g, 30%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 580, 581[M, M+1]⁺.

N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclobutil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,34 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,16 g, 97%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 480,2, 481,2[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (sa, 1H), 8,05 (sa, 1H), 7,87 (sa, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 22. N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-)-(terc-butil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,



4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3,0 g, 15 mmol) y DIPEA (6,9 ml, 39 mmol) en IPA (40 ml) se le añadió por partes 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 15 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,4 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 358, 359[M, M+1]⁺.

4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió *terc*-butilamina (1 g, 14 mmol) y bicarbonato de sodio (0,9 g, 10,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 76%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 395[M+1]⁺.

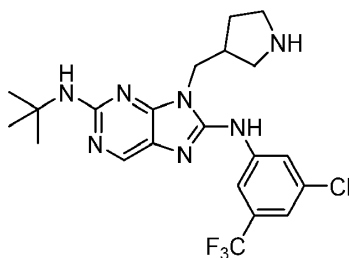
4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 5,30 mmol) en etanol:agua (40 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (3 g, 53 mmol) y cloruro de amonio (0,28 g, 5,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365[M+1]⁺.

4-((3, 5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(*terc*-butilamino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,20 mmol) y 1-isotiocianato-3,5-(trifluorometil)benceno (0,34 g, 1,20 mmol) en THF se le añadió EDCI

(0,5 g, 2,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(8-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(*tert*-butilamino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 64%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 602[M+1]⁺.

N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(8-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(*tert*-butilamino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-(*tert*-butil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,197 g, 95%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 502,2[M+1]⁺: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (sa, 2H), 8,28 (sa, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 4H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 23. N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina



3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,70 g, 3,61 mmol) y DIPEA (1,23 ml, 7,21 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes 3(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,72 g, 3,61 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 358,0, 359,0[M, M-1]⁺.

3-(((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-(((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g, 2,51 mmol) y 2-metilpropan-2-amina (0,37 g, 5,02 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,40 g, 3,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-(((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 50%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 395,2[M+1]⁺.

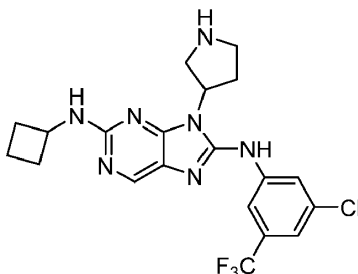
3-(((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-(((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,27 mmol) en etanol y agua (10 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (0,71 g, 12,70 mmol) y cloruro de amonio (0,07 g, 1,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 3-(((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365,4[M+1]⁺.

3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 3-(((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,37 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,33 g, 1,37 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,52 g, 2,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 27%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 568,2, 569,2[M, M+1]⁺.

N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 3-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 0,37 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl en dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina (0,15 g, 87%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 468,2, 469,2[M,

$M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,25-4,38 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,57 (s, 9H).

5 **Ejemplo 24. N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina**



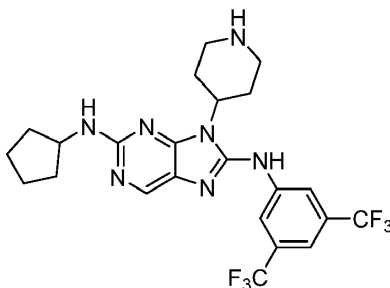
10 **3-((2-(ciclobutilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino) pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,90 g, 5,50 mmol), ciclobutilamina (0,78 g, 11 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,88 g, 8,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-((2-(ciclobutilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g, 43%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 379,7 $[M+1]^+$.

20 **3-((5-amino-2-(ciclobutilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 3-((2-(ciclobutilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g, 2,40 mmol) en etanol y agua (20 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (1,33 g, 24 mmol) y cloruro de amonio (0,13 g, 2,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 3-((5-amino-2-(ciclobutilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 349,7 $[M+1]^+$.

25 **3-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución agitada de 3-((5-amino-2-(ciclobutilamino)pirimidin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,14 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,27 g, 1,14 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,44 g, 2,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 3-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,16 g, 25%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 552, 553 $[M, M+1]^+$.

35 **N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.** A una solución agitada de 3-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,16 g, 0,29 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,10 g, 77%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 452,2, 453,2 $[M, M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,31-5,42 (m, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,5-2,57 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,07-2,09 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H).

45 **Ejemplo 25. N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,**

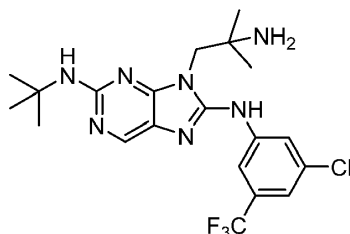


4-((3, 5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-

butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,59 mmol) y 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno (0,43 g, 1,59 mmol) en THF (6 ml) y etanol (2 ml) se le añadió EDCI (0,61 g, 3,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(8-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 36%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 613,6, 614,4[M, M+1]⁺.

N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(8-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,57 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,24 g, 82 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 514,2, 515,2[M=1, M+2]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28-8,33 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 2H), 2,99-3,15 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 4H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 26. 9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(*terc*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



(1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 5,13 mmol) y DIPEA (1,76 ml, 10,6 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,96 g, 5,15 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló para proporcionar (1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,8 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 346, 347 [M, M+1]⁺.

(1-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,9 g, 2,6 mmol), 2-metilpropan-2-amina (0,38 g, 5,2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,44 g, 4,16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (1-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 78%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 383,4 [M+1]⁺.

(1-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((2-(*terc*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,57 mmol) en etanol y agua (15 ml, 4:1) se le añadió hierro en polvo (0,89 g, 15,7 mmol) y cloruro de amonio (0,8, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar (1-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,53 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 353,3 [M+ 1]⁺.

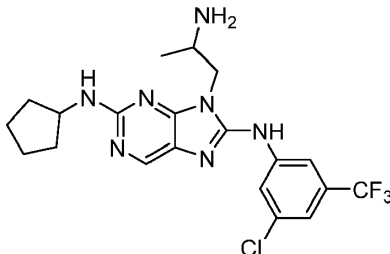
(1-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((5-amino-2-(*terc*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,42 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,34 g, 1,42 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,54 g, 2,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (1-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,35 g, 44%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 556, 557[M, M+1]⁺.

9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(*terc*-butil)-N8-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de (1-(2-(*terc*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,63 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(*terc*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,26 g, 90%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 456,2,

457,2[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 27. 9-(-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina

5



10 (1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,00 g, 5,15 mmol) y DIPEA (1,76 ml, 10,30 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes (1-aminopropan-2-il) carbamato de *terc*-butilo (0,90 g, 5,15 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló para proporcionar (1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2,10 g) como un sólido gomoso marrón. MS (ESI) *m/z* 332,3, 333,3 [M, M+1]⁺.

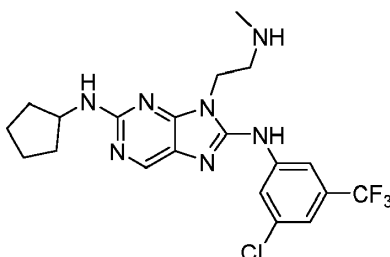
15 (1-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,01 mmol), ciclopentanamina (0,51 g, 6,02 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,48 g, 4,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (1-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,70 g, 78%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 351,2[M+1]⁺.

25 (1-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,70 g, 2 mmol) en etanol y agua (10 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (1,12 g, 20 mmol) y cloruro de amonio (0,11 g, 2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar (1-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,70 g) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 321,4[M+1]⁺.

30 (1-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (1-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,70 g, 2,18 mmol) y 3-cloro-5 -isotiocianatobenzonitrilo (0,25 g, 2,18 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,83 g, 4,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (1-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,46 g, 38%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 554,2, 555,2[M, M+1]⁺.

40 9-(-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de (1-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,45 g, 0,81 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 9-(-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2, 8-diamina (0,34 g, 92%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 454,1, 456,1[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,27-4,37 (m, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 28. N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina



(2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,00 g, 5,15 mmol) y DIPEA (1,76 ml, 10,30 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes (2-aminoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,89 g, 5,15 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló para proporcionar (2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,80 g) como un sólido gomoso marrón. MS (ESI) m/z 332,4, 333,4 [M, M+1]⁺.

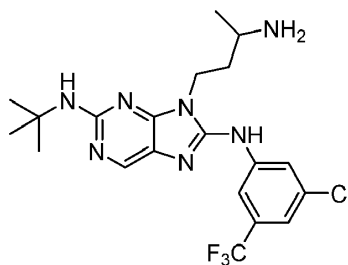
(2-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (2-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,90 g, 2,71 mmol), ciclopentanamina (0,46 g, 5,42 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,43 g, 4,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (2-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 78%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 381,4 [M+1]⁺.

(2-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (2-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 2,10 mmol) en etanol y agua (10 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (1,18 g, 21 mmol) y cloruro de amonio (0,11 g, 2,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar (2-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,81 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 351,2[M+1]⁺.

(2-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (2-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,14 mmol) y 3-cloro-5-isotiocianatobenzonitrilo (0,27 g, 1,14 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,44 g, 2,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar (2-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 40%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 554,1, 555,1[M, M+1]⁺.

N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de (2-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,24 g, 0,43 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl en dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina (0,17 g, 90%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 454,1, 455,1 [M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,35-4,36 (m, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 29. 9-(3-aminobutil)-N2-(*terc*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina



(4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,50 g, 2,57 mmol) y DIPEA (0,88 ml, 5,14 mmol) en IPA (10 ml) se le añadió por partes (4-aminobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,48 g, 2,57 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó

lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 346,0, 347,1[M, M+1]⁺.

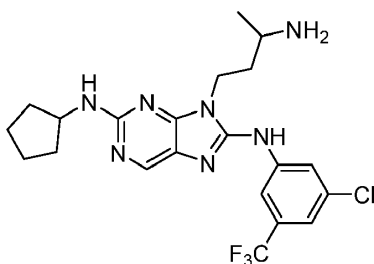
5 (4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 2,60 mmol), 2-metilpropan-2-amina (0,38 g, 5,20 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,41 g, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,45 g, 46%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 383,2[M+1]⁺.

15 (4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-(*tert*-butilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,04 mmol) en etanol y agua (10 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (0,57 g, 10,40 mmol) y cloruro de amonio (0,06 g, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 353,6[M+1]⁺.

20 (4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(*tert*-butilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,14 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,27 g, 1,14 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,43 g, 2,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 47%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 556,3, 557,21 [M, M+1]⁺.

30 9-(3-aminobutil)-N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(2-(*tert*-butilamino)-8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,54 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 9-(3-aminobutil)-N2-(*tert*-butil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina (0,20 g, 81%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 456,2, 457,2[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,26-4,37 (m, 2H), 3,31-3,35 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 30. 9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina



45 (4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,50 g, 7,73 mmol) y DIPEA (2,64 ml, 15,46 mmol) en IPA (20 ml) se le añadió por partes 4-aminobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,45 g, 7,73 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 346,4, 347,4[M, M+1]⁺.

50 (4-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 2,60 mmol) y ciclopentanamina (0,44 g, 5,20 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,41 g, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,60 g, 58%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 395,1[M+1]⁺.

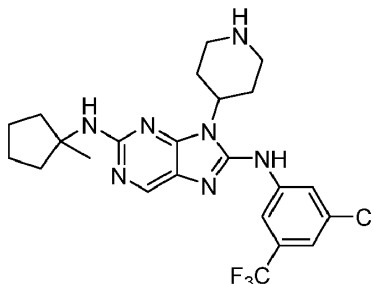
(4-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución agitada

de 4-((2-(ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,52 mmol) en etanol y agua (10 ml, 4:1) se le añadió polvo de hierro (0,85 g, 15,20 mmol) y cloruro de amonio (0,08 g, 1,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,40 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 365,6[M+1]⁺.

4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,09 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,26 g, 1,09 mmol) en THF (10 ml) se le añadió EDCI (0,42 g, 2,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,12 g, 19%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 568,1, 569,1[M, M+1]⁺.

9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,21 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió HCl en dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina (0,06 g, 78%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 468,2, 469,2[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,26-4,29 (m, 3H), 3,05-3,06 (m, 1H), 2,08-2,09 (m, 3H), 1,94-1,95 (m, 1H), 1,79-1,80 (m, 2H), 1,66-1,67 (m, 2H), 1,55-1,56 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 31. N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina



4-((2-((1-metilciclopentil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 1-metilciclopentan-1-amina (0,40 g, 14 mmol) y carbonato de sodio (0,90 g, 8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-((2-((1-metilciclopentil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 59%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 421 [M+1]⁺.

4-((5-amino-2-((1-metilciclopentil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((2-((1-metilciclopentil)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,40 mmol) en etanol y agua (20 ml, 3:1) se le añadió polvo de hierro (1,30 g, 24 mmol) y cloruro de amonio (0,13 g, 2,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró para proporcionar 4-((5-amino-2-((1-metilciclopentil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,90 g) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 391 [M+1]⁺.

4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclopentil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-((5-amino-2-((1-metilciclopentil)amino)pirimidin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,30 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianato-5-(trifluorometil)benceno (0,30 g, 1,30 mmol) en THF se le añadió EDCI (0,50 g, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar 4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclopentil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g; 46%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 594, 595[M, M+1]⁺.

N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina. A una solución agitada de 4-(8-((3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-2-((1-metilciclopentil)amino)-9H-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,59 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl en dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La finalización de la reacción se confirmó por UPLC. El

producto se aisló y purificó mediante procedimientos estándar para proporcionar N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina (0,18 g, 87%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 494,2, 495,2[M, M+1]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (sa, 1H), 8,08 (sa, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 4H), 1,75-1,82 (m, 6H), 1,60 (s, 3H).

ENSAYOS ANTIPALÚDICOS *in vitro*

Ensayo de inhibición del crecimiento del parásito *Plasmodium falciparum in vitro* con [³H]-hipoxantina.

Preparación de los eritrocitos huéspedes: se prepararon eritrocitos humanos para cultivo de parásitos extrayendo sangre en tubos tratados con heparina y lavando varias veces en medio RPMI 1640 para separar los eritrocitos del plasma y la capa leucocitaria. La separación se logró centrifugando la sangre a 500 x g durante 5 minutos en un rotor basculante. Los eritrocitos libres de leucocitos se almacenaron típicamente con un hematocrito del 50% (*es decir*, 1 volumen de medio de cultivo para malaria por 1 volumen de eritrocitos empaquetados, lo que corresponde a aproximadamente 5 x 10⁹ células/ml).

Condiciones de cultivo de parásitos: se propagaron parásitos asexuales de *P. falciparum* en fase sanguínea a 37 °C en medios de cultivo de malaria con un hematocrito del 3-5% en un entorno con oxígeno reducido (por ejemplo, una mezcla personalizada del 5% de CO₂, el 5% de O₂ y el 90% N₂). Las líneas se cultivaron convenientemente en placas de cultivo de tejidos de 6-24 pocillos en una cámara modular (Billups-Rothenberg, Del Mar, CA, www.brincubator.com), con placas que contenían agua esterilizada en el fondo para aumentar la humedad y minimizar la desecación. Estas cámaras se inundaron con el gas O₂ bajo y se mantuvieron a 37 °C en una incubadora diseñada para minimizar las fluctuaciones de temperatura. Los parásitos también se pueden cultivar en frascos que se gasifican individualmente o, como alternativa, se pueden colocar en frascos que permitan el intercambio de gases a través de la tapa (en cuyo caso, la incubadora debe infundirse continuamente con una mezcla de gases con bajo contenido de O₂). Los parásitos típicamente se propagaron 3-8 veces cada 48 h, por lo que se tuvo cuidado de evitar que los cultivos de parásitos alcanzaran una parasitemia demasiado alta (*es decir*, un porcentaje de eritrocitos que están parasitados) para un crecimiento saludable. El crecimiento óptimo fue de del 0,5 - 4% de parasitemia. Los parásitos eran más adecuados para los ensayos cuando tenían un 2-5% de parasitemia y en su mayoría fases anulares con pocos o ningún gametocito.

Preparación de los compuestos para el ensayo: Los compuestos de purina se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% y se almacenaron a -80 °C (o -20 °C). Para el ensayo, se realizaron diluciones de compuestos en serie (ya sea 2x o personalizadas) en medio bajo en hipoxantina (véase anteriormente) y se añadieron a placas de cultivo de 96 pocillos a razón de 100 ml por pocillo. Se añadieron compuestos a las columnas 3-12 (muestras de prueba), con las columnas 1 y 2 reservadas para pocillos con medio bajo en hipoxantina sin compuesto. Una vez completadas, las placas se colocaron en su propia cámara modular, se gasificaron y se colocaron a 37 °C. Estas placas se prepararon no más de tres horas antes de la adición de los parásitos.

Condiciones de ensayo: Los parásitos se diluyeron a una solución madre 2x que consistía en del 0,6% al 0,9% de parasitemia y el 3,2% de hematocrito en medio bajo en hipoxantina, y se añadieron 100 ml por pocillo que ya contenía 100 ml de medio bajo en hipoxantina con o sin compuesto (presente a diferentes concentraciones). A continuación, las placas se incubaron en una cámara modular gasificada a 37 °C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se retiraron 100 ml del sobrenadante de cultivo de cada pocillo y se reemplazó con 100 ml de medio bajo en hipoxantina con una concentración final de 7,5 mCi/ml de [³H]-hipoxantina (1 mCi/ml de solución madre, Amersham Biosciences). Después de otras 24 h, las placas se colocaron a -80 °C durante al menos 1 h para congelar las células. A continuación, las placas se descongelaron y las células se recogieron en filtros de fibra de vidrio (Wallac, Turku, Finlandia). Los filtros se secaron durante 30 minutos a 80 °C, se colocaron en bolsas de muestra (Wallac) y se sumergieron en fluido de centelleo (Ecoscint A; National Diagnostic, Atlanta, GA). Las emisiones radiactivas se cuentan en un lector Betaplate 1205 (Wallac). Los recuentos medios por minuto (cpm) estaban generalmente en el intervalo de 20.000-60.000, con un mínimo aceptable de 10.000. La reducción porcentual en la absorción de [³H]-hipoxantina fue igual a 100 × ((media geométrica de cpm de muestras sin compuestos) - (media de cpm de muestras de prueba)) / (media geométrica de cpm de muestras sin compuestos). Se usaron reducciones porcentuales para trazar el porcentaje de inhibición del crecimiento en función de las concentraciones de compuesto. Los valores de CI₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión lineal en los segmentos lineales de las curvas. (DA Fidock, PJ Rosenthal, SL Croft, R. Brun, S. Nwaka, Nature Rev. Drug Discovery, 2004, 3, 509-520.)

Análisis de datos del ensayo. Los datos del ensayo se analizan usando el software Graph pad prism ver.5. Se traza una curva de respuesta a la dosis sigmoidea variable manteniendo las concentraciones logarítmicas en el eje X y el % de inhibición en el eje Y.

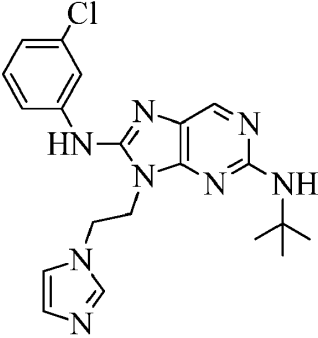
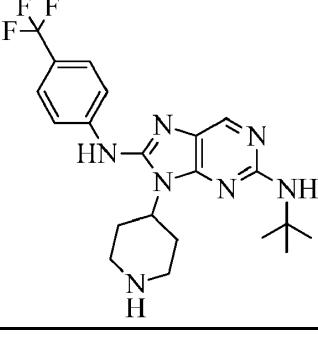
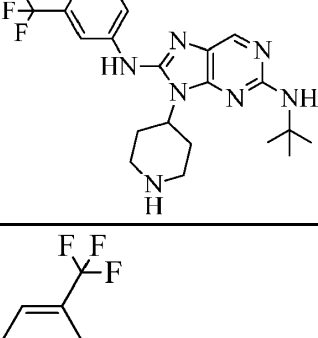
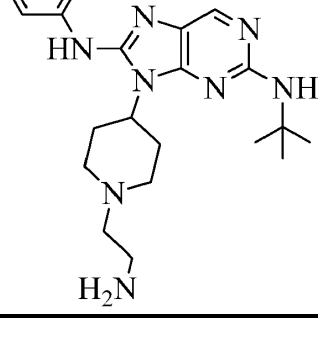
TABLAS DE ACTIVIDAD

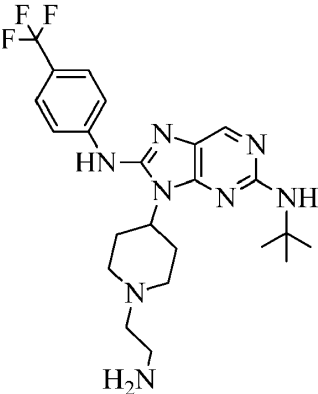
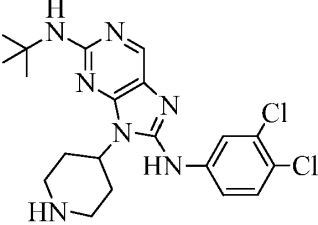
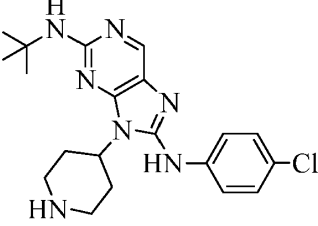
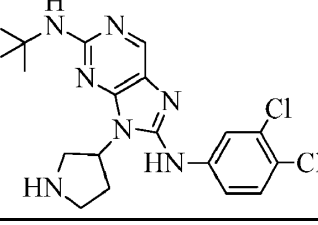
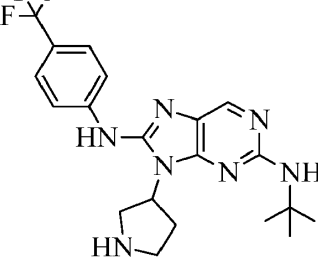
Cada uno de los compuestos de la tabla 1 se probó en al menos uno de los ensayos de malaria y se descubrió que tenía actividad en el mismo, teniendo todos los compuestos de purina de Fórmula (I) una CI₅₀ por debajo de o a 1,2

μM en el ensayo, teniendo algunos compuestos una CI_{50} de entre 0,5 y 1,2 μM (nivel de actividad A), teniendo algunos una CI_{50} de entre 0,2 μM y 0,5 μM (nivel de actividad B), teniendo algunos una CI_{50} de entre 0,1 μM y 0,2 μM (nivel de actividad C), y teniendo algunos una CI_{50} por debajo de 0,1 μM (nivel de actividad D).

5

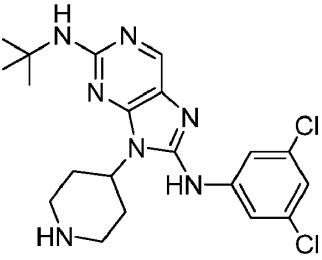
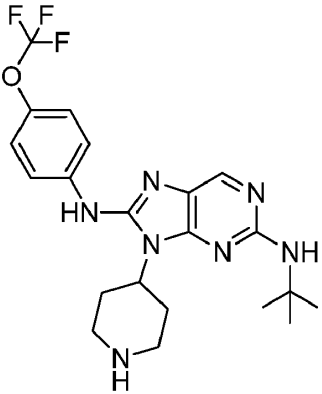
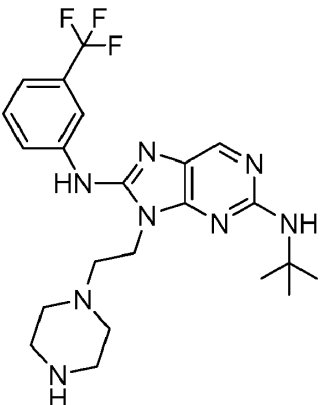
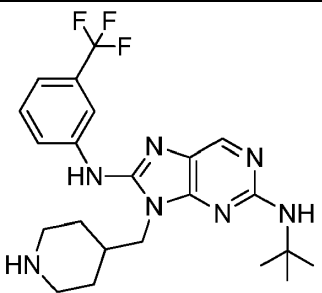
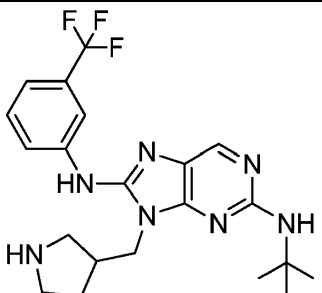
Tabla 1.

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
1		9-(2-(1H-imidazol-1-yl)etil)-N2-terc-butil-N8-(3-clorofenil)-9H-purina-2,8-diamina	411,2	B
2		N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	434,2	B
3		N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	434,2	D
4		9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	477,2	D

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
5		9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	477,2	C
6		N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	434	D
7		N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	400	C
8		N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	420	C
9		N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	420	B

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
10		N2-tert-butyl-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	420	C
11		9-(3-aminopropil)-N2-tert-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	408	B
12		N2-tert-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	386	A
13		N2-tert-butil-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	448,2	A
14		4-(2-(tert-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo	391,2	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
15		N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	476,2	C
16		N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina	470,2	A
17		N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina	456,2	A
18		N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	448,2	C
19		N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	448,2	B

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
20		N2-tert-butyl-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	434,2	D
21		N2-tert-butyl-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	450,2	C
22		N2-tert-butyl-9-(2-(piperazin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	463,2	A
23		N2-tert-butyl-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	448,2	A
24		N2-tert-butyl-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	434,2	B

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
25		N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-difluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	476,2	A
26		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	418,2	D
27		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	468,2	D
28		N2-terc-butil-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	402,2	C
29		N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	450,2	D
30		N2-terc-butil-N8-(5-cloropiridin-3-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	401,2	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
31		N2-tert-butyl-9-(2-(trifluoromethyl)piridin-4-il)-N8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	435,2	B
32		N2-tert-butyl-9-(3-(dimetilamino)propil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	436,2	A
33		N2-tert-butyl-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	416,2	B
34		N2-ciclopropil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	418,2	B
35		9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-tert-butyl-N8-(3,5-diclorofenil)-9H-purina-2,8-diamina	477,2	B

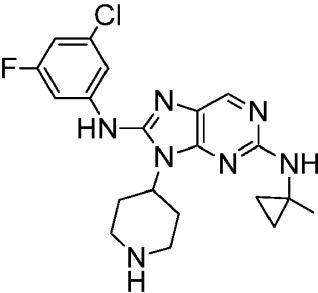
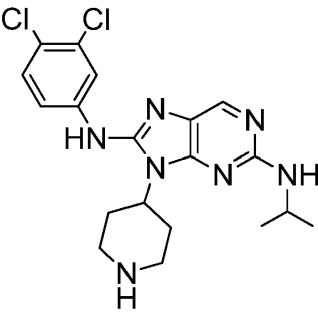
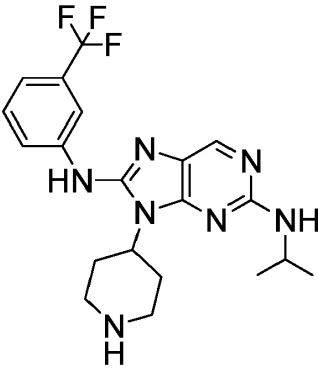
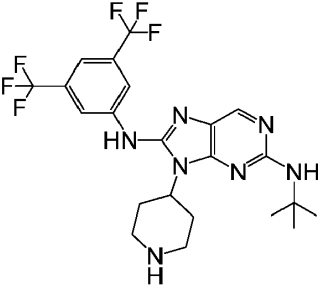
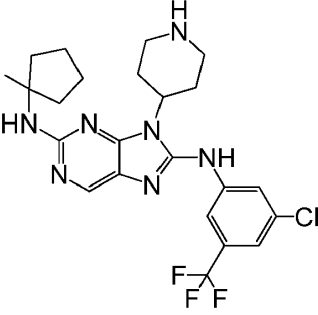
N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
36		N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	448,2	D
37		N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-etilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	462,2	D
38		N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	420,2	C
39		9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	511,2	D
40		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	D

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
41		N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	432,2	D
42		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	466,2	D
43		N8-(3,5-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	420,2	D
44		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	454,2	D
45		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	454,2	D
46		9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	462,2	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
47		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	418,2	A
48		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	484,2	D
49		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	502,2	D
50		3-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo	390,2	B
51		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	496,2	C
52		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	466,2	D

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
53		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	480,2	D
54		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	510,2	D
55		N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	492,2	C
56		N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	460,2	D
57		N8-(3-(difluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	458,2	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
58		N2-(4-(trifluorometil)fenil)-9-(2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	490,4	B
59		N2-(1-metilciclopentil)-9-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	460,2	D
60		9-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	497,2	B
61		N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	476,2	D
62		N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	402,2	C
63		N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	404,2	D

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
64		N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	416,2	D
65		N8-(3,4-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	420,2	D
66		N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	420,2	C
67		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	502,2	D
68		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	494,2	D

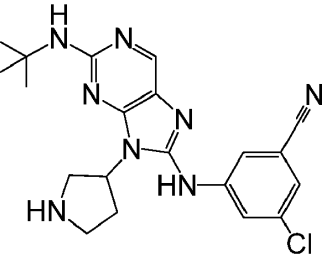
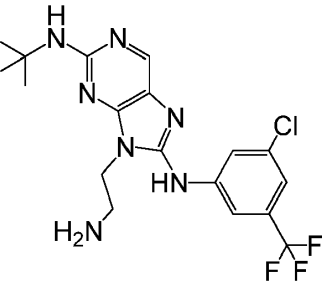
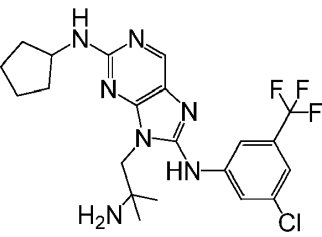
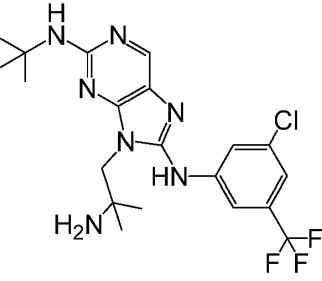
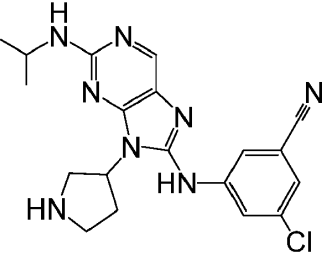
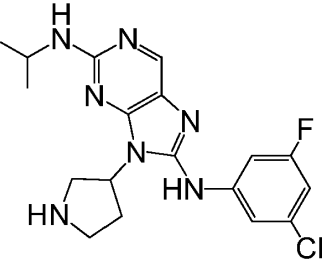
N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
69		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	480,2	D
70		(S)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	454,2	C
71		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	B
72		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	B
73		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	440,2	B
74		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	480,2	C

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
75		N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	447,2	B
76		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	C
77		N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	419,2	B
78		N2-terc-butil-9-(octahidro-1H-isoindol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	474,4	A
79		N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	454,2	C
80		N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	B

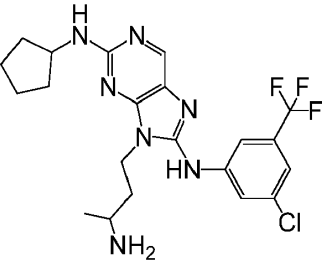
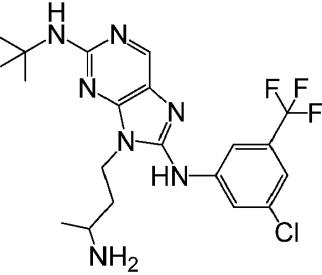
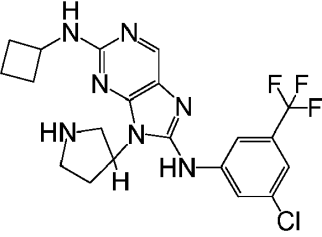
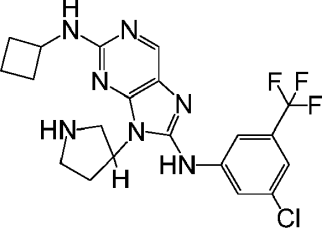
N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
81		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	B
82		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	468,2	B
83		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	466,2	C
84		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	488,2	D
85		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	514,2	D
86		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	500,2	C

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
87		N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	480,2	C
88		N2-terc-butil-N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	468,2	C
89		N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	466,2	B
90		N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	494,2	C
91		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	454,2	B
92		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	480,2	B
93		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	466,2	B

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
94		N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	494,2	C
95		N2-terc-butil-9-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	460,2	B
96		N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina	486,2	C
97		9-(azetidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	440,2	B
98		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina	468,2	B

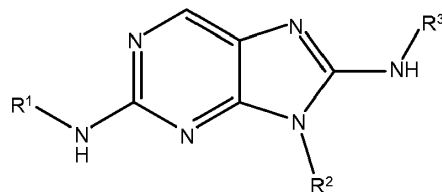
N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
99		3-(2-(terc-butilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)-5-clorobenzonitrilo	409,2	B
100		9-(2-aminoetil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	428,1	A
101		9-(2-amino-2-metilpropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina	468,2	B
102		9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	456,2	A
103		3-cloro-5-(2-(isopropilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo	397,1	B
104		N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	390,1	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
105		9-(2-aminoetil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina	440,1	A
106		N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina	454,1	B
107		N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina	442,2	A
108		9-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina	454,1	B
109		9-(2-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	442,1	A
110		3-cloro-5-(2-(ciclopentilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo	423,1	A

N.º de comp.	Estructura	Nombre de comp.	MH+	Clase de actividad
111		9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina	468,2	C
112		9-(3-aminobutil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina	456,1	B
113		(S)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,2	C
114		(R)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina	452,1	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de purina de Fórmula (I),



(I)

donde

- 10 R^1 es $CR^{1a}R^{1b}R^{1c}$, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C_{1-4}) y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4}); o R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4});

R^2 es $L-R^{2a}$ o $L-R^{2b}$,

- 15 L es un enlace o (alquilo C_{1-2});

R^{2a} se selecciona entre azetidilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo u octahidro-1H-isoindolilo;

- 20 R^{2b} es CH_2NR_2 , $CH_2CH_2NR_2$, $CH(CH_3)NR_2$ o $C(CH_3)_2NR_2$,

R^3 es fenilo o piridilo, sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C_{1-4}) u O-alquilo (C_{1-4}), donde el alquilo está opcionalmente fluorado; y

- 25 R es H o alquilo (C_{1-4});

siempre que el compuesto no sea

N^2 -ciclopentil- N^8 -(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina; o

- 30 N^2 -ciclohexil- N^8 -(2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina;

donde un grupo cicloalquilo es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo;

un heterociclilo es un grupo cicloalquilo no aromático en el que uno a cuatro átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N.

- 40 2. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde R^1 es $CR^{1a}R^{1b}R^{1c}$, donde R^{1a} y R^{1b} son alquilo (C_{1-2}) y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-4}); preferentemente donde R^1 es isopropilo o t-butilo.

3. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde R^1 es $CR^{1a}R^{1b}R^{1c}$, y R^{1a} y R^{1b} forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{1c} es H o alquilo (C_{1-2});

- 45 preferentemente donde R^{1a} y R^{1b} forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o tetrahidropiranilo; o

preferentemente donde R^{1c} es H o CH_3 ; o

- 50 preferentemente donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-metil-ciclopentilo, 1-metil-tetrahidropiranilo o 4-metil-tetrahidropiranilo.

4. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde L es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; o donde R^2 es azetidilo, piperidilo, pirrolidilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1H-isoindolilo, CH_2 -pirrolidilo, CH_2CH_2 -pirrolidilo, CH_2 -piperidilo, CH_2CH_2 -piperidilo, CH_2CH_2 -imidazolilo o CH_2CH_2 -piperazinilo.

5. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde L es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; o donde R^2 es

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$.

6. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde R^3 es fenilo sustituido con al menos un halógeno, CN, alquilo (C_{1-2}) fluorado u O-alquilo (C_{1-2}) fluorado.

7. El compuesto de purina de la reivindicación 6, donde R^3 está sustituido con al menos un F, Cl, CN, CHF_2 , CF_3 u OCF_3 ; o donde R^3 es fenilo sustituido en meta.

8. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde R^3 es piridilo, sustituido con al menos uno halógeno, alquilo (C_{1-2}) fluorado u O-alquilo (C_{1-2}) fluorado; preferentemente donde R^3 está sustituido con al menos un Cl o CF_3 .

9. El compuesto de purina de la reivindicación 1, donde el compuesto de purina es:

9-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-N2-terc-butil-N8-(3-clorofenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

9-(3-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(4-clorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

4-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,

N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3-clorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(pirrolidin-2-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(2-(piperazin-1-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(piperidin-4-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,

N2-terc-butil-N8-(3,5-difluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 5 N2-terc-butil-N8-(5-cloropiridin-3-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-N8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N2-terc-butil-9-(3-(dimetilamino)propil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2, 8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-(difluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-ciclopropil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N2-terc-butil-N8-(3,4-diclorofenil)-9-(1-etilpiperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3,5-diclorofenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 25 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-2-fluorofenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-terc-butil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 3-(2-(terc-butilamino)-9-(piperidin-4-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 N8-(3-(difluorometil)fenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8- diamina,
 N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 65 9-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 5 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 10 N8-(3,4-diclorofenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 15 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclobutil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 (S)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 20 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 25 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 30 N8-(3,5-diclorofenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(octahidro-1H-isoindol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 35 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 40 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 45 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 50 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 55 N8-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 60 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopropil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 65 N8-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N2-(1-metilciclopentil)-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-9-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-N8-(3-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,

- N8-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopropil-9-(piperidin-4-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(azetidín-3-il)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(pirrolidin-3-ilmetil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-(2-(terc-butilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)-5-clorobenzonitrilo,
 9-(2-aminoetil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-amino-2-metilpropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-amino-2-metilpropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-cloro-5-(2-(isopropilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 N8-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminoetil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9-(2-(metilamino)etil)-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminopropil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(2-aminopropil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 3-cloro-5-(2-(ciclopentilamino)-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purin-8-ilamino)benzonitrilo,
 9-(3-aminobutil)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclopentil-9H-purina-2,8-diamina,
 9-(3-aminobutil)-N2-terc-butil-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-9H-purina-2,8-diamina,
 (S)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina, o
 (R)-N8-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-ciclobutil-9-(pirrolidin-3-il)-9H-purina-2,8-diamina.
10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de purina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto de purina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.
12. El compuesto de purina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la malaria, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto de purina; preferentemente donde la malaria es causada por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* o *Plasmodium malariae*.
13. El compuesto de purina o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12, donde el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de al menos uno de cloroquina, quinina, quinidina, melfloquina, atovacuona, proguanil, doxiciclina, artesunato, arteméter, artemisinina, lumefantrina, amodiaquina, hidroxiclороquina, halofantrina, pirimetamina, sulfadoxina o primaquina.