



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 256**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**C07D 487/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99926903 .8**  
86 Fecha de presentación : **02.07.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1092435**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2001**

54 Título: **Medicamentos para la diabetes.**

30 Prioridad: **02.07.1998 JP 10-187705**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2007**

73 Titular/es: **KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.**  
**6-1, Ohtemachi 1-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es: **Shimada, Junichi;**  
**Ohta, Yoshihisa;**  
**Takasaki, Kotaro;**  
**Suda, Miho;**  
**Kusaka, Hideaki;**  
**Yano, Hiroshi;**  
**Nakanishi, Satoshi y**  
**Matsuda, Yuzuru**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 284 256 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

Medicamentos para la diabetes.

5 **Campo técnico**

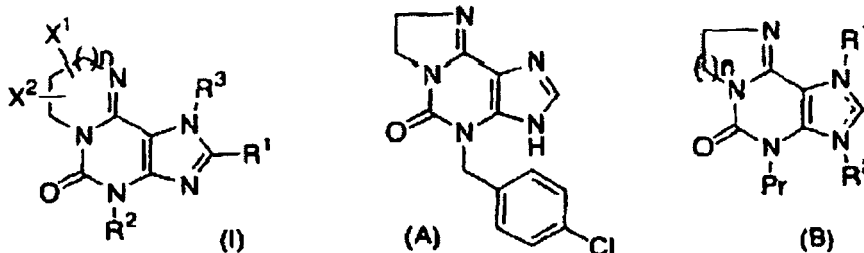
La presente invención se refiere a un potenciador de la secreción de insulina y a un medicamento para el tratamiento de la diabetes, que comprende un derivado de purina condensado como principio activo.

10 **Antecedentes de la técnica**

La diabetes es una anomalía metabólica principalmente del glucometabolismo, que resulta de una secreción de insulina insuficiente, sensibilidad disminuida de células diana de insulina, etc., y caracterizada principalmente por una evidente hiperglucemia. Si la hiperglucemia continúa durante un largo periodo de tiempo, surgen complicaciones graves en varios órganos y nervios tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía, que se producen principalmente por una lesión vascular. Por tanto, para el tratamiento de diabetes, es extremadamente importante controlar y mantener el nivel de glucosa en sangre a un nivel normal, y se han estudiado los métodos para tal fin desde hace años.

Para un tipo de diabetes en el que la aparición es gradual y el tratamiento con insulina no se requiere necesariamente para mantener la vida (diabetes no insulino dependiente: NIDDM), el nivel de glucosa en sangre puede controlarse mediante la combinación de tratamiento con ejercicio y tratamiento con fármacos. Como fármacos, se han usado ampliamente en clínica los potenciadores de la secreción de insulina, uno de los agentes hipoglucémicos disponibles por vía oral. Sin embargo, puesto que los potenciadores de la secreción de insulina disponibles actualmente promueven todos ellos la secreción de insulina independientemente del nivel de glucosa, producen problemas de hipoglucemia grave o control insuficiente de la glucosa en sangre si las dosis no son apropiadas, y no son fármacos completamente satisfactorios. Si puede proporcionarse un agente hipoglucémico que pueda potenciar la secreción de insulina de manera dependiente de un nivel de glucosa en sangre, se espera que el agente sea extremadamente útil para el control de la glucosa en sangre de pacientes que padecen diabetes porque puede evitarse el riesgo de hipoglucemia debido a una dosificación en exceso.

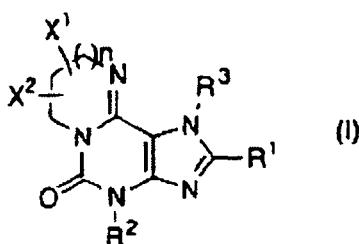
Como derivados de purina, se conocen los compuestos de la siguiente fórmula (I) tienen acción diurética, acción antiasmática, acción frente a la demencia, acción broncodilatadora, acción antialérgica, acción antiulcerosa, etc. Publicación sin examinar de patente japonesa (Kokai) número 3-204880/1991; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 35, pág. 3578, 1992; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993; publicación internacional WO98/15555). El Journal of Medicinal Chemistry, vol. 23, pág. 1188, 1980 describe que los compuestos representados por la fórmula (A) tienen acción broncodilatadora. Además, el Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40, pág. 3248, 1997 describe que los compuestos representados por la fórmula (B) tienen acción inhibidora frente a la fosfodiesterasa de tipo IV (acción broncodilatadora).

50 **Descripción de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento útil para el tratamiento terapéutico de la diabetes y el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de las complicaciones de diabetes. Más específicamente, el objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento que tiene la acción de potenciar la secreción de insulina de una manera dependiente del nivel de glucosa en sangre.

Los inventores de la presente invención llevaron a cabo diversos estudios para lograr el objeto anterior. Como resultado, se encontró que los compuestos representados mediante la fórmula general (I) siguiente tienen acción potenciadora de la secreción de insulina, y que los compuestos son útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento de diabetes. Se logró la presente invención basándose en estos hallazgos.

La presente invención proporciona así el uso de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como principio activo:



en el que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , un grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno;  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido, un grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido o no sustituido;  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;  $X^1$  y  $X^2$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido, o un grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido o no sustituido; y  $n$  representa 0, en los que el/los sustituyente(s) en el grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido, el grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido y el grupo heterocíclico aromático sustituido pueden ser iguales o diferentes, y de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquenoilo  $C_{2-6}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquinoilo  $C_{2-6}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo arilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo aralcoxilo  $C_{7-15}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo ariloxilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo aroilo  $C_{7-15}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un alcocarbonilo  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquiltio  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanóilo  $C_{2-11}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con alquilo  $C_{1-10}$ , un grupo ciano, un grupo metilendioxilo, un grupo etilendioxilo;

en el que el/los sustituyente(s) A se selecciona(n) del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo éster alquílico  $C_{1-10}$  derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfono, un grupo éster aralquílico  $C_{7-15}$  derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfono, un grupo de éster arílico  $C_{6-14}$  derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfono, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos para la fabricación de un agente terapéutico para la diabetes. La invención también proporciona el uso del compuesto para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una complicación de la diabetes.

Según otros aspectos de la presente invención, se proporcionan agentes hipoglucémicos que comprenden un compuesto representado mediante la fórmula (I) anteriormente mencionada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como principio activo, y potenciadores de la secreción de insulina que comprenden un compuesto representado mediante la fórmula (I) anteriormente mencionada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como principio activo. Estos medicamentos se proporcionan preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado mediante la fórmula (I) anteriormente mencionada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y uno o más aditivos farmacéuticos.

Según otros aspectos de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de los medicamentos anteriormente mencionados.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) se denominarán a continuación en el presente documento compuesto (I).

Un grupo alquilo que tiene aproximadamente de 1 a 10 átomos de carbono incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos así como los que consisten en una combinación de los mismos. Un grupo alquilo cíclico o un resto alquilo cíclico de un grupo alquilo pueden tener uno o más anillos, y pueden tener, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclico o tricíclico.

Ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo, un grupo n-nonilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo noradamantilo, un grupo adamantilo, etc.

## ES 2 284 256 T3

Ejemplos preferidos de  $R^1$  incluyen un grupo alquilo inferior lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo terc-butilo, etc.), un grupo cicloalquilo inferior de monocíclico a tricíclico (por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 3-noradamantilo, etc.) y un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo cicloalquilo inferior (por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, etc.). Entre ellos, se prefiere más un grupo 3-noradamantilo y un grupo ciclopentilo. Como grupo alquilo representado por  $R^2$ , se prefiere un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, etc.), un grupo cicloalquilo inferior monocíclico o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo cicloalquilo inferior (por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, etc.). Entre ellos, se prefiere más un grupo n-propilo. Como grupo alquilo  $C_{1-10}$  inferior representado por  $X^1$  o  $X^2$ , se prefiere más un grupo alquilo inferior lineal o ramificado (por ejemplo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, etc.), un grupo cicloalquilo inferior monocíclico, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo cicloalquilo inferior (por ejemplo, un grupo ciclohexilmetilo, etc.). Entre ellos, se prefieren más un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, y un grupo terc-butilo.

Como grupo arilo  $C_{6-14}$  o un resto arilo de un grupo funcional que contiene el resto arilo (por ejemplo, un grupo aralquilo), puede usarse un grupo aromático que consiste en un único anillo o dos o más anillos condensados. Por ejemplo, puede usarse preferiblemente un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indenilo, un grupo antranilo o similar. Como grupo aralquilo  $C_{7-15}$ , por ejemplo, puede usarse un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo difenilmetilo, un grupo naftilmetilo o similar.

Como grupo heterocíclico aromático, puede usarse un grupo heterocíclico aromático que consiste de un único anillo o dos o más anillos condensados. El tipo y el número de heteroátomo(s) contenidos en el grupo heterocíclico aromático no están particularmente limitados. Por ejemplo, puede contener al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno. Más específicamente, se prefiere un grupo heterocíclico aromático que contiene aproximadamente de 6 a 14 átomos de carbono como miembros de anillo. Por ejemplo, puede usarse preferiblemente un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo triazinilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftilidinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo purinilo o similar.

Cuando el anillo de arilo (incluyendo el anillo de arilo de un grupo aralquilo) o el anillo heterocíclico aromático tiene sustituyente(s), el tipo, número y posición de sustitución del/de los sustituyente(s) no están particularmente limitado. Cuando existen dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los anillos pueden tener aproximadamente de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos de los sustituyentes en el anillo de arilo o el anillo heterocíclico aromático incluyen un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo aralquioxilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxilo sustituido o no sustituido, un grupo aroflo sustituido o no sustituido, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo alquiltio inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquilsulfonilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanoil inferior sustituido o no sustituido, un átomo de halógeno (el "átomo de halógeno" usado en la presente memoria descriptiva puede ser cualquiera de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo), un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con alquilo inferior, un grupo ciano, un grupo metilendioxilo, un grupo etilendioxilo y similares.

En los grupos funcionales anteriormente mencionados, los grupos anteriormente explicados pueden usarse como el alquilo inferior o resto alquilo inferior de los grupos funcionales que contienen un resto alquilo inferior (por ejemplo, el grupo aralquilo, el grupo alcoxilo inferior, el grupo aralquioxilo, el grupo alcocarbonilo inferior, el grupo alquiltio inferior, el grupo alquilsulfonilo inferior, el grupo alcanoil inferior, el grupo amino mono- o di-sustituido con alquilo inferior y similares. Cuando el grupo alquilo inferior o el resto alquilo inferior tiene sustituyente(s), el tipo, número, y posición de sustitución del/los sustituyente(s) no están particularmente limitados. Cuando existen dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, el grupo alquilo inferior o el resto alquilo inferior puede tener aproximadamente de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, grupos éster derivados de estos grupos ácidos (un éster alquílico inferior, un éster aralquílico, un éster arílico, etc.) y similares. Ejemplos más específicos del grupo alquilo sustituido incluyen un grupo hidroxietilo, un grupo trifluorometilo y similares. Los dos grupos alquilo inferiores en el grupo amino sustituido con di(alquilo inferior) pueden ser iguales o diferentes.

En los grupos funcionales anteriormente mencionados, el grupo aralquilo o un resto aralquilo del grupo aralquilo tiene el mismo significado que el grupo aralquilo anteriormente mencionado, y el resto arilo del grupo arilo, el grupo ariloxilo, o el grupo aroflo tienen el mismo significado que el grupo arilo anteriormente mencionado. Como grupo alquenilo inferior, puede usarse un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, puede usarse un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo metacrililo, un grupo butenilo, un grupo crotilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo o similar. Como grupo alquinilo inferior, puede usarse un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo

propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo o similar. El número de enlaces insaturados en el grupo alqueno o el grupo alquinilo no está particularmente limitado, y el número puede ser preferiblemente 1.

5 Cuando el grupo alqueno inferior, grupo alquinilo inferior, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo aralquilo, grupo ariloxilo, grupo ariloxilo, o grupo aroilo anteriormente mencionados tienen sustituyente(s), el tipo, número, y posición de sustitución del/de los sustituyente(s) no están particularmente limitados. Cuando existen dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, el grupo alqueno inferior, grupo alquinilo inferior, grupo aralquilo, grupo arilo, grupo aralquilo, grupo ariloxilo, grupo ariloxilo, o grupo aroilo pueden tener aproximadamente de 1 a 3 sustituyentes. Como sustituyentes, pueden usarse los facilitados a modo de ejemplo como sustituyentes del grupo alquilo inferior.

10 Como grupo arilo representado por  $R^1$ , se prefiere un grupo fenilo, un grupo 4-bromofenilo y similares. Como grupo heterocíclico aromático representado por  $R^1$ , se prefiere un grupo furilo, un grupo tienilo y similares. Como grupo arilo representado por  $R^2$ , se prefiere un fenilo grupo. Como grupo aralquilo representado por  $R^2$ , se prefiere un grupo aralquilo representado por  $X^1$  o  $X^2$ , se prefiere un grupo fenilo. Ejemplos del grupo aralquilo representado por  $X^1$  o  $X^2$  incluyen un grupo bencilo, un grupo bencilo halogenado (un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 3-fluorobencilo, un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 2,3-difluorobencilo, un grupo 2,5-difluorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3-clorobencilo, un grupo 2,5-diclorobencilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 3-yodobencilo, etc.), un grupo 4-terc-butilbencilo, un grupo 2-fenilbencilo, un grupo 3-trifluorometilbencilo, un grupo 3-trifluorometoxibencilo, un grupo 3,5-bis(trifluorometil)bencilo, un grupo 4-hidroxibencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 3-cianobencilo, un grupo 3-carboxibencilo, un grupo 3-fenoxibencilo, un grupo 3-(2-fluorofenoxi)bencilo, un grupo 4-benciloxibencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo fenetilo, un grupo  $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilo y similares. Cuando  $X^1$  es un grupo distinto de un átomo de hidrógeno,  $X^2$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Se prefiere también una combinación de un grupo alquilo inferior tal como  $X^1$  (por ejemplo, un grupo metilo) y un grupo aralquilo tal como  $X^2$  (por ejemplo, un grupo bencilo).

25 En la fórmula general (I) anteriormente mencionada, las posiciones de sustitución de  $X^1$  y  $X^2$  no están particularmente limitadas, y pueden sustituirse en cualquier posición del anillo. Cuando  $X^1$  o  $X^2$  es un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno, la configuración absoluta del átomo de carbono al que se une puede estar en cualquiera de las configuraciones S o R. El símbolo "n" es 0.

30 Como principio activo del medicamento de la presente invención, pueden usarse sales fisiológicamente aceptables del compuesto (I). Tales sales fisiológicamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos tales como sales de ácidos inorgánicos y sales de ácidos orgánicos; sales de adición de bases tales como sales de metales, sales de amonio y sales de adición de aminas orgánicas; sales de adición de aminoácidos y similares. Ejemplos de las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos y fosfatos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, y citratos. Ejemplos de las sales de metales fisiológicamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y sales de calcio, así como sales de aluminio, sales de zinc y similares. Ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas fisiológicamente aceptables incluyen sales de adición de aminas orgánicas tales como morfolina, piperidina y similares. Ejemplos de las sales de adición de aminoácidos fisiológicamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina y similares.

45 Como principio activo del medicamento de la presente invención, pueden usarse los compuestos anteriormente mencionados en formas libres o sales fisiológicamente aceptables de las mismas, así como cualquier hidrato y solvato de los mismos. El tipo de disolventes que forman los solvatos no está particularmente limitado siempre que sean fisiológicamente aceptables. Por ejemplo, pueden usarse etanol, acetona y similares. Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden tener uno o más carbonos asimétricos. Como principio activo del medicamento de la presente invención, puede usarse cualquier sustancia que cae dentro del alcance de la fórmula general (I), incluyendo isómeros ópticos o diastereoisómeros en formas puras, cualquier mezcla de isómeros, racematos y similares. Cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) contienen uno o más dobles enlaces, cada configuración de los mismos puede ser una configuración o bien Z o bien E.

55 Los métodos para la preparación de compuestos típicos que caen dentro de los compuestos representados por la fórmula (I) se describen específicamente en la publicación internacional WO98/15555, y se explican también en la publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 35, pág. 3578, 1992; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993; Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 30, pág. 241, 1993 y similares. Además, se explicarán específicamente en detalle los métodos para preparar los compuestos preferidos que se muestran a continuación en los ejemplos de la presente memoria descriptiva. Por tanto, los expertos en la técnica pueden preparar cualquier compuesto que cae dentro del alcance de la fórmula general (I) según los procedimientos descritos en las referencias anteriormente mencionadas o los procedimientos de fabricación descritos específicamente en la presente memoria descriptiva, o cambiando los reactivos y materiales de partida de forma adecuada, y modificando o alterando adicionalmente estos procedimientos de forma apropiada, si fuese necesario.

65 Los compuestos intermedios y compuestos objetivo obtenidos en estos procedimientos de fabricación pueden aislarse y purificarse mediante métodos para purificación usados convencionalmente en el campo de la química orgánica sintética, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, varios tipos de cromatografía y similares. Los compuestos intermedios también pueden usarse en reacciones posteriores sin purificación particular. Cuando se preparan las sales de los compuestos representados por la fórmula general (I), los

## ES 2 284 256 T3

compuestos en una forma libre pueden disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, y se añade una base o ácido adecuados a la mezcla para formar una sal, y después las sales resultantes pueden aislarse y purificarse según se requiera. También es posible transformar una sustancia objetivo obtenida en una forma de sal en una forma libre, y después transformarla en una sal deseada.

5 Ejemplos preferidos del ingrediente activo del medicamento de la presente invención incluyen:

10 aquellos en los que R<sup>1</sup> representa un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo isopropilo, o un grupo tert-butilo, R<sup>2</sup> representa un grupo n-propilo o un grupo etilo, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo aralquilo C<sub>6-14</sub> sustituido o no sustituido, X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno y el símbolo "n" representa 0, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

15 Más específicamente, los siguientes pueden facilitarse a modo de ejemplo como compuestos preferidos o sales fisiológicamente aceptables de los mismos adecuados como principio activo del medicamento de la presente invención. Entre ellos, se prefieren particularmente el compuesto 16, los compuestos 18-20, el compuesto 23, el compuesto 31, el compuesto 35, el compuesto 37, el compuesto 43, y el compuesto 55. También se prefieren los compuestos en formas libres u otras sales fisiológicamente aceptables de estas sales. Las referencias bibliográficas que describen cada compuesto correspondiente se indican en los paréntesis detrás de los nombres de los compuestos. Para el compuesto 6, se describe un racemato del mismo en la publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991. Debe entenderse que los principios activos de los medicamentos de la presente invención no se limitan a los compuestos o sales fisiológicamente aceptables de los mismos enumerados a continuación. Los compuestos descritos específicamente en la publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991 o la publicación internacional WO98/15555 o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, así como los enumerados a continuación, se prefieren como principio activo del medicamento de la presente invención.

- 25
- Compuesto 1: L-tartrato de (R)-8-etil-7,8-dihidro-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993)
- 30 Compuesto 2: D-tartrato de (S)-8-etil-7,8-dihidro-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993)
- Compuesto 3: clorhidrato de (R)-7,8-dihidro-8-isopropil-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 35 Compuesto 4: clorhidrato de (S)-7,8-dihidro-8-isopropil-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 5: clorhidrato de 7,8-dihidro-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 40 Compuesto 6: clorhidrato de (R)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-metil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 7: L-tartrato de (R)-2-ciclopentil-8-etil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)
- 45 Compuesto 8: D-tartrato de (S)-2-ciclopentil-8-etil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)
- Compuesto 9: clorhidrato de (R)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-isopropil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa 3-204880/1991)
- 50 Compuesto 10: clorhidrato de (S)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-isopropil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)
- 55 Compuesto 11: L-tartrato de (R)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-isobutil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 12: clorhidrato de (S)-8-terc-butil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 60 Compuesto 13: clorhidrato de 8-butil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 14: clorhidrato de (S)-8-ciclohexilmetil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 65 Compuesto 15: clorhidrato de (R)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-fenil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)

## ES 2 284 256 T3

- Compuesto 16: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)
- 5 Compuesto 17: clorhidrato de (S)-8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona (publicación sin examinar de patente japonesa número 3-204880/1991)
- Compuesto 18: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 10 Compuesto 19: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(3-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 20: clorhidrato de 8-(4-clorobencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 15 Compuesto 21: clorhidrato de 8-(3-clorobencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 22: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(2,6-diclorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 20 Compuesto 23: clorhidrato de 8-(4-bromobencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 24: clorhidrato de 8-(3-bromobencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 25 Compuesto 25: clorhidrato de 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(4-metoxibencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 26: clorhidrato de 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(4-nitrobencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 30 Compuesto 27: clorhidrato de (R)-8(4-benciloxibencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 35 Compuesto 28: clorhidrato de (S)-8-(4-benciloxibencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 29: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-1-metil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 40 Compuesto 30: clorhidrato de 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-difenilmetil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 31: clorhidrato de 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-fenetil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 45 Compuesto 32: clorhidrato de (R)-4,8-dibencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 33: clorhidrato de (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 50 Compuesto 34: clorhidrato de (R)-1,8-dibencil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 35: clorhidrato de (R)-8-bencil-7,8-dihidro-2,4-dipropil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 55 Compuesto 36: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopropil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 37: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclobutil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 60 Compuesto 38: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclohexil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 39: clorhidrato de (R)-8-bencil-7,8-dihidro-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 65 Compuesto 40: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopentilmetil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona

## ES 2 284 256 T3

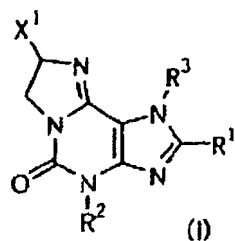
- Compuesto 41: clorhidrato de (R)-8-bencil-7,8-dihidro-2-isopropil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 42: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-(3-furil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 5 Compuesto 43: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-terc-butil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 44: clorhidrato de (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(3-tienil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 10 Compuesto 45: clorhidrato de 8-(4-bromobencil)-2-ciclohexil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 46: clorhidrato de 8-(4-clorobencil)-7,8-dihidro-2,4-dipropil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 15 Compuesto 47: clorhidrato de 8-(4-clorobencil)-2-ciclohexil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 48: clorhidrato de 8-(4-clorobencil)-2-ciclobutil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 20 Compuesto 49: clorhidrato de 8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-2,4-dipropil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 50: clorhidrato de 2-ciclohexil-8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 25 Compuesto 51: clorhidrato de (R)-2-ciclobutil-8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 52: clorhidrato de 2-butyl-8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 30 Compuesto 53: clorhidrato de 8-(4-fluorobencil)-2-(2-furil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 54: (R)-8-(4-fluorobencil)-2-(3-furil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 35 Compuesto 55: clorhidrato de (R)-2-terc-butyl-8-(4-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 56: clorhidrato de 8-(3-fluorobencil)-7,8-dihidro-2,4-dipropil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 40 Compuesto 57: clorhidrato de 2-ciclobutil-8(3-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 58: 8-(3-fluorobencil)-7,8-dihidro-2-isobutil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 45 Compuesto 59: clorhidrato de 2-(4-bromofenil)-8-(3-fluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 60: 8-(2-fluorobencil)-7,8-dihidro-2-isobutil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 50 Compuesto 61: 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(3-metilbencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 62: clorhidrato de 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(3-yodobencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 55 Compuesto 63: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(2,3-difluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 64: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(2,5-difluorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 60 Compuesto 65: clorhidrato de 2-ciclopentil-8-(2,5-diclorobencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 65 Compuesto 66: clorhidrato de (S)-8-terc-butyl-7,8-dihidro-2-(3-noradamantil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona

## ES 2 284 256 T3

- Compuesto 67: (S)-8-terc-butil-2-(3-furil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 68: clorhidrato de (S)-8-terc-butil-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 5 Compuesto 69: clorhidrato de (S)-7,8-dihidro-2,8-diisopropil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 70: 8-(3-cianobencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 10 Compuesto 71: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopentil-4-etil-7,8-dihidro-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 72: (R)-8-bencil-2-ciclopentil-4-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 15 Compuesto 73: clorhidrato de (R)-8-bencil-2-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo-[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 74: 8-(3-carboxibencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 20 Compuesto 75: 2-ciclopentil-8-( $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil)-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 76: (R)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(4-hidroxibencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 77: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(3-piridil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 25 Compuesto 78: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-2-fenil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 79: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 30 Compuesto 80: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-2-(3,4-metilenedioxifenil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 81: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(4-piridil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 35 Compuesto 82: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(2-pirazil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 83: (R)-8-bencil-7,8-dihidro-4-propil-2-(2-tienil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 40 Compuesto 84: (R)-8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-metil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 85: (R)-8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-fenil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 45 Compuesto 86: 8-(4-terc-butilbencil)-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 87: 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(2-fenilbencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 88: 2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-8-(3-trifluorometilbencil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 50 Compuesto 89: 2-ciclopentil-8-[3-(2-fluorofenoxi)bencil]-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 90: 2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-(3 fenoxibencil)-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 55 Compuesto 91: 2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-8-(3-trifluorometoxibencil)-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- Compuesto 92: 8-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-ciclopentil-7,8-dihidro-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona
- 60 Compuesto 93: 8-bencil-2-ciclopentil-7,8-dihidro-8-metil-4-propil-1H-imidazo[2,1-i]purin-5(4H)-ona

ES 2 284 256 T3

TABLE 1 (I)



15

Comp. n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>
1		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
2		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
3		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
4		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
5		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H

20

25

30

35

40

45

50

55




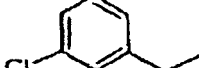

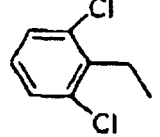



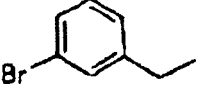

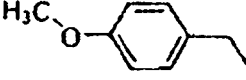

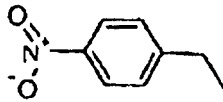

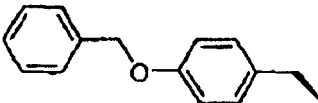

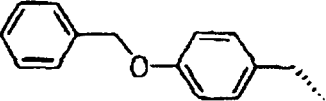

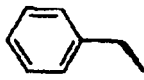

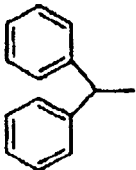

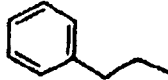
60

65

ES 2 284 256 T3


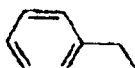
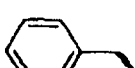
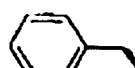

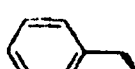

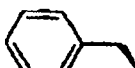

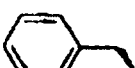


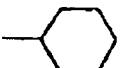
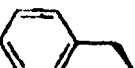

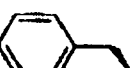

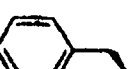
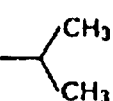
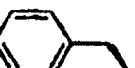
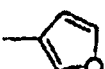
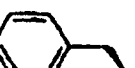
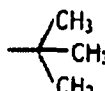
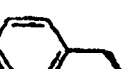
6		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$	H	
5				
7		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$	H	
10				
8		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$	H	
15				
9		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
20				
10		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
25				
11		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
30				
12		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
35				
13		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
40				
14		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
45				
15		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
50				
16		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
55				
17		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
60				
18		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
65				
19		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	

ES 2 284 256 T3

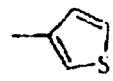
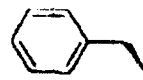
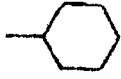
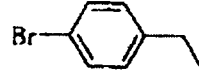

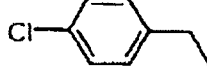
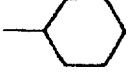
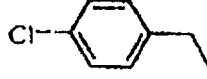




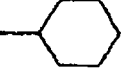

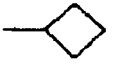
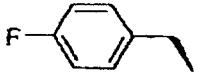

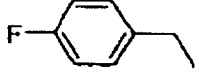
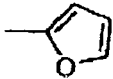
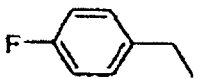
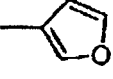
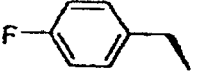
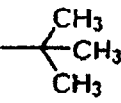
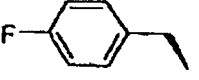

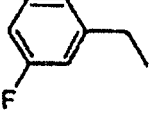
5	20		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
10	21		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
15	22		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
20	23		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
25	24		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
30	25		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
35	26		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
40	27		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
45	28		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
50	29		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	
55	30		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
60	31		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	

65

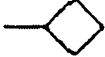
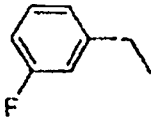
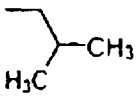
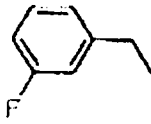
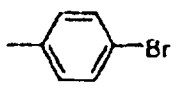
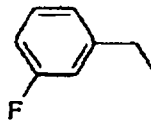
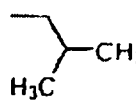
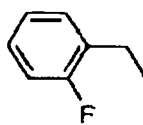
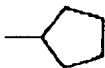
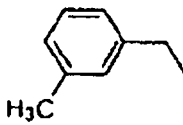
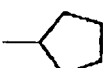
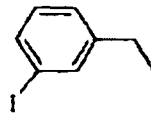
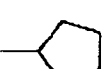
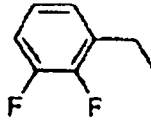
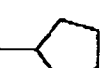
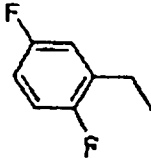

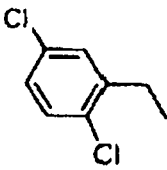
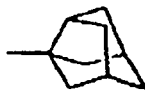
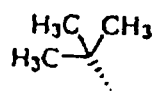
ES 2 284 256 T3

5	32				
10	33	H	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
15	34	H	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		
20	35		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
25	36		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
30	37		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
35	38		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
40	39		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
45	40		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
50	41		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
55	42		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
60	43		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
65					

ES 2 284 256 T3

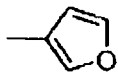
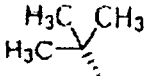
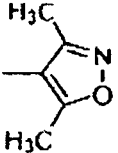
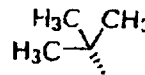
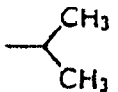
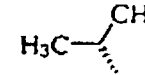
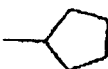
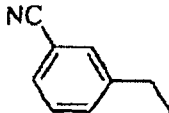
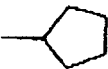
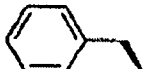
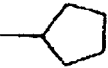

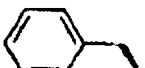

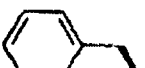

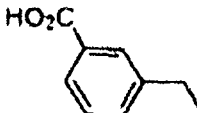
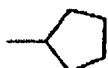
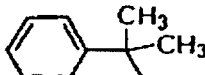
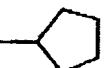
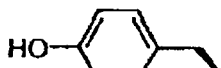
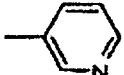
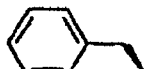
5	44		$(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	H	
10	45		$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	
15	46		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
20	47		$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	
25	48		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
30	49		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
35	50		$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	
40	51		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
45	52		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
50	53		$(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	H	
55	54		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
60	55		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
65	56		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	

ES 2 284 256 T3

5	57		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
10	58		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
15	59		$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
20	60		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
25	61		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
30	62		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
35	63		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
40	64		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
45	65		$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	
50	66		$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	

65

ES 2 284 256 T3

5	67		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
10	68		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
15	69		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
20	70		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
25	71		$\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	
30	72			H	
35	73		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
40	74		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
45	75		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
50	76		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
55	77		$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	H	
60					
65					

ES 2 284 256 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

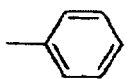
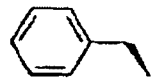
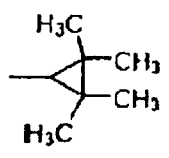
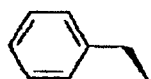
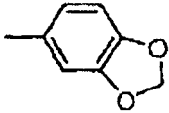
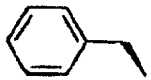
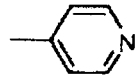
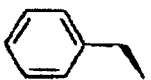
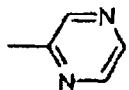
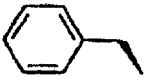
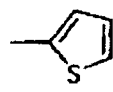
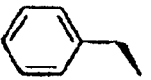
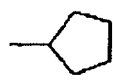
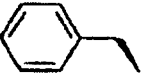
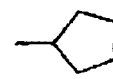
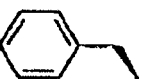
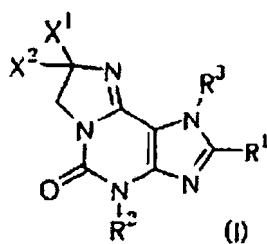
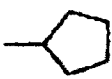
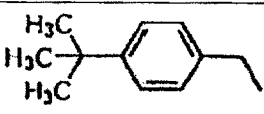
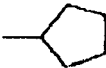
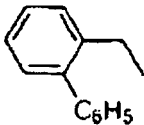
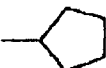
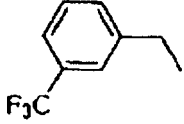
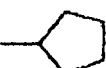
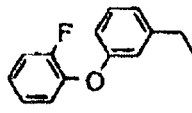
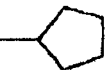
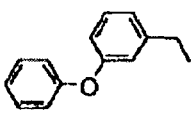
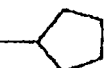
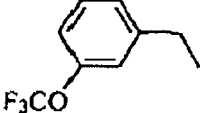
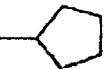
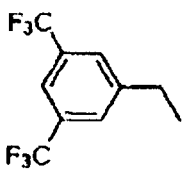
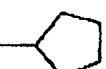
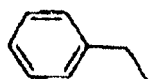
78		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
79		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
80		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
81		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
82		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
83		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	
84		$\text{CH}_3$	H	
85		$\text{C}_6\text{H}_5$	H	

TABLE 1(2)



Comp. n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
86		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H		H

ES 2 284 256 T3

5	87		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
10	88		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
15	89		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
20	90		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
25	91		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
30	92		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H		H
35	93		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$	H	$\text{CH}_2$	

Los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen acción potenciadora de secreción de insulina en células  $\beta$  cultivadas y acción hipoglucémica en ratas, y en consecuencia, son útiles como principio activo del medicamento para el tratamiento de diabetes. Además, son útiles como principio activo del medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de diversas complicaciones de diabetes, por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neurosis y similares. Como principio activo del medicamento de la presente invención, pueden usarse una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en compuestos representados por la fórmula general (I) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, e hidratos de los mismos y solvatos de los mismos. Aunque las sustancias anteriormente mencionadas, por se, pueden administrarse, es generalmente deseable proporcionar el medicamento en una forma de una composición farmacéutica que comprende la sustancia anteriormente mencionada como principio activo y uno o más aditivos farmacéuticos. El medicamento de la presente invención puede administrarse a seres humanos y otros mamíferos.

La forma de la composición farmacéutica no está particularmente limitada, y una forma apropiada más adecuada con el fin del tratamiento profiláctico o terapéutico puede seleccionarse de formas de preparaciones farmacéuticas para administración oral o parenteral. Ejemplos de preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos modificados, jarabes, disoluciones, emulsiones, suspensiones, formulaciones masticables y similares. Ejemplos de preparaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen inyecciones (para inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intravenosa o similares), infusiones gota a gota, inhaladores, aerosoles, supositorios, preparaciones transdérmicas o transmucosa en las formas de gel, pomada o similar, preparaciones transdérmicas en las formas de parche, esparadrappo o similar. Sin embargo, las preparaciones no se limitan a estos ejemplos.

Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral tales como disoluciones, emulsiones y jarabes pueden prepararse usando agua, sacáridos tales como sacarosa, sorbitol y fructosa, glicoles tales como polietilenglicol y propilenglicol, aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja, conservantes tales como ésteres

## ES 2 284 256 T3

ácidos de ácido p-hidroxibenzoico, aromas tales como aroma de fresa y menta o similares. Para la preparación de preparaciones sólidas tales como cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos, pueden usarse excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol, agentes disgregantes tales como almidón o alginato de sodio, lubricantes tales como estearato de magnesio y talco, aglutinantes tales como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y gelatina, agentes tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos, plastificantes tales como glicerina o similares.

Las preparaciones farmacéuticas para la inyección o infusión gota a gota, que son adecuadas para la administración parenteral, contienen la sustancia anteriormente mencionada como principio activo, preferiblemente en un medio acuoso esterilizado isotónico con sangre de un receptor en un estado disuelto o suspendido. Por ejemplo, en cuanto a las inyecciones, puede prepararse una disolución usando un medio acuoso que consiste de una solución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de una solución salina y disolución de glucosa. Las preparaciones para la administración enteral pueden prepararse, por ejemplo, usando un vehículo tal como manteca de cacao o grasa dura, y se proporcionan como supositorios. Además, para la preparación de aerosoles, puede usarse un vehículo que puede dispersar la sustancia anteriormente mencionada como principio activo como partículas finas, y que facilita la adsorción del principio activo sin estimular las mucosas de la cavidad bucal y el tracto respiratorio de los receptores. Específicamente, ejemplos del vehículo incluyen lactosa y glicerol. Dependiendo de las propiedades de la sustancia como principio activo y del vehículo, pueden prepararse preparaciones farmacéuticas en formas de aerosol, polvo seco y similares. A estas preparaciones farmacéuticas para administración parenteral, también pueden añadirse uno o más componentes auxiliares seleccionados de glicoles, aceites, aromas, conservantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, plastificantes y similares.

La dosis y la frecuencia de administración del medicamento de la presente invención preferiblemente pueden aumentarse o disminuirse dependiendo de diversos factores tales como el tipo y la gravedad de las enfermedades, forma farmacéutica, estados de los pacientes tales como edad y peso corporal, y presencia o ausencia de complicaciones. En general, el medicamento puede administrarse preferiblemente en una cantidad de 1 a 1000 mg/kg al día para un adulto dividido como tres o cuatro veces de administración.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula general (I):

(1) en los que  $R^1$  representa un grupo 3-noradamantilo,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo terc-butilo, un grupo isopropilo, o un grupo bencilo,  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

(2) en el que  $R^1$  representa un grupo ciclopentilo,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo aralquilo cuyo resto alquilo es un grupo aralquilo sustituido o no sustituido (excepto un grupo bencilo), o un grupo aralquilo (preferiblemente un grupo bencilo) que tiene uno o más sustituyentes (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno) seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alcoxilo inferior (preferiblemente un grupo metoxilo), un grupo aralquioxilo (preferiblemente un grupo benciloxilo), un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, y un grupo nitro en el anillo,  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

(4) en el que  $R^1$  representa un grupo ciclopentilo,  $R^2$  representa un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo), un grupo alquilo  $C_{1-10}$  (excepto un grupo n-propilo; preferiblemente un grupo ciclopropilmetilo o un grupo alquilo inferior lineal) o un grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo fenilo),  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo),  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

(5) en el que  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo aralquilo sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo),  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

(6) en el que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  (excepto un grupo ciclopentilo), un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo arilo  $C_{6-14}$  sustituido o no sustituido,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo),  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

(7) en el que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  lineal o ramificado (preferiblemente un grupo isopropilo) o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-10}$  (excepto un grupo metilo; preferiblemente un grupo isopropilo, o un grupo isobutilo, un grupo t-butilo),  $X^2$  representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0; y

(8) en el que  $R^1$  representa un grupo ciclopentilo,  $R^2$  representa un grupo n-propilo,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno,  $X^1$  representa un grupo metilo,  $X^2$  representa un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  sustituido o no sustituido, y el símbolo "n" representa 0.

Ejemplos específicos de estos compuestos incluyen, por ejemplo, los compuestos 3-5, los compuestos 11-14, y del compuesto 18 al compuesto 93.

## ES 2 284 256 T3

Se proporcionan como compuestos preferidos:

los compuestos anteriormente mencionados en los que R<sup>1</sup> representa un grupo ciclopentilo, R<sup>2</sup> representa un grupo n-propilo, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> (preferiblemente un grupo bencilo) que tiene uno o más (preferiblemente uno) átomos de halógeno en el anillo o un grupo aralquilo no sustituido (excepto un grupo bencilo), X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0;

los compuestos anteriormente mencionados en los que R<sup>1</sup> representa un grupo ciclopentilo, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado (excepto un grupo n-propilo), R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo aralquilo sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo), X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0; y

los compuestos anteriormente mencionados en los que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> (excepto un grupo ciclopentilo), R<sup>2</sup> representa un grupo n-propilo, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo), X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0.

Compuestos particularmente preferidos son:

los compuestos anteriormente mencionados en los que R<sup>1</sup> representa un grupo ciclopentilo, R<sup>2</sup> representa un grupo etilo, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido (preferiblemente un bencilo grupo), X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0; y

los compuestos anteriormente mencionados en los que R<sup>1</sup> representa un grupo terc-butilo, R<sup>2</sup> representa un grupo n-propilo, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> representa un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo bencilo), X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, y el símbolo "n" representa 0.

Como sales de los compuestos anteriormente mencionados, pueden usarse las explicadas anteriormente. Debe entenderse que, además de los compuestos anteriormente mencionados en formas libres y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, cualquier hidrato y solvato de los mismos cae dentro del alcance de la presente invención. Además, cualquier isómero, mezclas de isómeros, racematos y similares también entran dentro del alcance de la presente invención. Estos compuestos y sales de los mismos son útiles como, por ejemplo, el principio activo del medicamento de la presente invención. Sin embargo, las utilidades de los compuestos de la presente invención y sales de los mismos no se limitan a dicha utilidad particular.

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

#### Ejemplos

La presente invención se explicará más específicamente en referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo de formulación 1

##### Comprimido

Los comprimidos que consisten en la siguiente composición se prepararon de manera convencional.

#### Formulación

Compuesto 16	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	200 mg

#### Ejemplo de formulación 2

##### Cápsula

Las cápsulas que consisten en la siguiente composición se prepararon de manera convencional.

## ES 2 284 256 T3

### Formulación.

	Compuesto 16	20 mg
5	Avicell	99,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		120 mg

10

### Ejemplo de formulación 3

#### *Inyección*

15

Las inyecciones que consisten en la siguiente composición se prepararon de manera convencional.

### Formulación

20

	Compuesto 16	2 mg
	Aceite de soja purificada	200 mg
25	Lecitina de yema de huevo purificada	24 mg
	Glicerol para inyección	50 mg
	Agua destilada para inyección	1,72 ml
		2,00 ml

30

### Ejemplo de formulación 4

35

#### *Supositorios anales*

Las preparaciones para administración rectal que consisten en la siguiente composición se prepararon de manera convencional.

40

### Formulación

	Compuesto 16	2,5 mg
	Witepsol H <sub>15</sub>	678,8 mg
45	Witepsol E75	290,9 mg
	Fosfato primario de potasio	13,6 mg
50	Fosfato secundario de sodio	14,2 mg
		1.000 mg

### Ejemplo 1

55

#### *Compuesto 3*

Se añadió (R)-valinol (5,7 ml, una disolución 4,66 M en dimetilsulfóxido, 3,0 eq.) a 6-metilto-8-(3-noradamantil)-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 3a, 3,06 g, 8,90 mmol) obtenida mediante un método conocido [Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993] en flujo de argón, y se calentó la mezcla a 150°C durante 3,5 horas con agitación. Se vertió la disolución de la reacción en una disolución acuosa de cloruro de amonio al 10%, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio una disolución acuosa de cloruro de sodio y se secó, y después se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 10:1) para obtener un aducto (2,97 g, 84%). Se añadió al aducto (2,78 g, 6,97 mmol) cloruro de tionilo (30 ml), y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas con agitación. Tras evaporar el cloruro de tionilo en exceso, se neutralizó la mezcla de reacción con hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio y se secó, y se

60

65

## ES 2 284 256 T3

evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1), y se evaporó el disolvente. Se añadió una disolución metanólica de ácido clorhídrico al residuo y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo con acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto 3 (2,25 g, 77%).

5 Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 105-107°C (ciclohexano).

10 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +36,9^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,05 (d, 3H, J=6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J=7,0 Hz), 1,65-2,10 (m, 11H), 2,30 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,69 (t, 1H, J=6,0 Hz), 4,01 (dd, 1H, J=11,0, 7,0 Hz), 4,09-4,22 (m, 3H), 4,32 (dd, 1H, J=11,0, 10,0 Hz).

15 IR (KBr): 1714, 1688, 1591 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 381 (M<sup>+</sup>).

20 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O·HCl 0,4 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 63,87; H, 8,26; N, 15,26.

Hallado (%): C, 63,92; H, 8,19; N, 15,20.

25 Ejemplo 2

*Compuesto 4*

30 Se obtuvo el compuesto 4 a partir del compuesto 3a y (S)-valinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 57%.

Punto de fusión: 108-110°C (ciclohexano).

35 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} -30,8^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,25 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>.

40 Calculado (%): C, 64,29; H, 8,04; N, 15,95.

Hallado (%): C, 63,72; H, 8,30; N, 15,43.

45 Ejemplo 3

*Compuesto 5*

Se obtuvo el compuesto 5 a partir del compuesto 3a y 2-aminoetanol de la misma manera que el ejemplo 1.

50 Rendimiento: 21%.

Punto de fusión: 274-276°C (acetato de etilo/tolueno).

55 <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,99 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,67-2,08 (m, 12H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,40-2,43 (m, 2H), 2,71 (t, 1H, J=6,0 Hz), 4,09-4,20 (m, 4H), 4,27-4,40 (m, 2H).

IR (KBr): 1719, 1669, 1590 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 339 (M<sup>+</sup>).

60 Análisis elemental: para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,5 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 59,29; H, 7,07; N, 18,19.

65 Hallado (%): C, 59,31; H, 7,24; N, 18,07.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 4

#### Compuesto 6

5 Se obtuvo el compuesto 6 a partir de 8-ciclopentil-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 6a, Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 30, pág. 241, 1993) y (R)-alaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 43%.

10 Punto de fusión: 218-219°C (acetato de etilo/ciclohexano).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +41,5^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, 96% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

15 Análisis elemental: para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,2 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 56,28; H, 7,20; N, 20,51.

Hallado (%): C, 56,14; H, 7,45; N, 20,33.

### 20 Ejemplo 5

#### Compuesto 7

25 Se obtuvo el compuesto 7 a partir del compuesto 6a y (R)-2-amino-1-butanol de la misma manera que el ejemplo 1 excepto en que se obtuvo el compuesto como l-tartrato en lugar de clorhidrato.

Rendimiento: 18%.

30 Punto de fusión: 209°C (isopropanol).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +4,2^\circ$  {c 1,00, dioxano, 95% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

35 Análisis elemental: para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>.

Calculado (%): C, 54,18; H, 6,71; N, 15,04.

Hallado (%): C, 54,47; H, 6,60; N, 14,68.

### 40 Ejemplo 6

#### Compuesto 8

45 Se obtuvo el compuesto 8 a partir del compuesto 6a y (S)-2-amino-1-butanol de la misma manera que el ejemplo 1 excepto en que se obtuvo el compuesto como D-tartrato en lugar de clorhidrato.

Rendimiento: 9%.

50 Punto de fusión: 210-212°C (isopropanol).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} -5,3^\circ$  {c 1,00, dioxano, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

55 Análisis elemental: para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>.

Calculado (%): C, 54,18; H, 6,71; N, 15,04.

Hallado (%): C, 53,74; H, 6,60; N, 14,88.

### 60 Ejemplo 7

#### Compuesto 9

Se obtuvo el compuesto 9 a partir del compuesto 6a y (R)-valinol de la misma manera que el ejemplo 1.

65 Rendimiento: 26%.

Punto de fusión: 116-118°C (tolueno/ciclohexano).

## ES 2 284 256 T3

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +51,1^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,90-1,15 (m, 9H), 1,60-2,00 (m, 6H), 2,10-2,25 (m, 4H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,00-4,40 (m, 6H), 11,32 (sa, 1H).

IR (KBr): 1719, 1717, 1681, 1593 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 329 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·0,5HCl·0,5H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 60,70; H, 7,92; N, 19,66.

Hallado (%): C, 60,61; H, 8,24; N, 19,43.

### Ejemplo 8

#### Compuesto 10

Se obtuvo el compuesto 10 a partir del compuesto 6a y (S)-valinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 61%.

Punto de fusión: 109-112°C (tolueno/ciclohexano).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} -53,9^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

Análisis elemental: para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·0,5 HCl·H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 59,12; H, 8,13; N, 19,15.

Hallado (%): C, 59,11; H, 8,29; N, 18,81.

### Ejemplo 9

#### Compuesto 11

Se obtuvo el compuesto 11 a partir del compuesto 6a y (R)-leucinol de la misma manera que el ejemplo 5.

Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 221-223°C (metanol/éter)

Pureza óptica: >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/ etanol/dietilamina = 95/5/0,05].

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,87 (t, 3H, J=7,6 Hz), 0,91 (d, 3H, J=3,6 Hz), 0,93 (d, 3H, J=4,3 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,44-1,84 (m, 10H), 1,87-1,97 (m, 2H), 3,12 (quin, 1H, J=8,1 Hz), 3,56 (dd, 1H, J=10,9, 6,9 Hz), 3,87 (dd, 2H, J=7,9, 6,9 Hz), 4,12 (dd, 1H, J=10,9, 9,6 Hz), 4,24 (m, 1H), 4,25 (s, 2H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1716, 1682, 1581 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 343 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>·0,4 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 55,17; H, 7,21; N, 13,99.

Hallado (%): C, 55,23; H, 7,24; N, 13,87.

### Ejemplo 10

#### Compuesto 12

Se obtuvo el compuesto 12 a partir del compuesto 6a y (S)-terc-leucinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 47%.

## ES 2 284 256 T3

Punto de fusión: 184-186°C (acetona/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} -33,3^\circ$  {c 1,12, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,06 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 8H), 2,10-2,22 (m, 2H), 3,28 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 4,09 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,23 (m, 2H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1717, 1687, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 343 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,5 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 58,67; H, 8,03; N, 18,01.

Hallado (%): C, 58,85; H, 8,17; N, 17,92.

### Ejemplo 11

#### Compuesto 13

Se obtuvo el compuesto 13 a partir del compuesto 6a y 2-amino-1-hexanol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 146-148°C (acetona).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (t, 3H, J=7,1 Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,61-1,92 (m, 12H), 2,08-2,21 (m, 2H), 3,27 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,94 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,34-4,41 (m, 2H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1732, 1716, 1699, 1687, 1506 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 343 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·1,2 HCl.

Calculado (%): C, 58,93; H, 7,86; N, 18,09.

Hallado (%): C, 59,22; H, 7,96; N, 18,13.

### Ejemplo 12

#### Compuesto 14

Se obtuvo el compuesto 14 a partir del compuesto 6a y (S)-2-amino-3-ciclohexil-1-propanol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 198-200°C (acetona/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} -51,3^\circ$  {c 0,60, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,14-1,37 (m, 3H), 1,54-1,89 (m, 18H), 2,16 (m, 2H), 3,27 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,91 (dd, 1H, J=11,2, 6,6 Hz), 4,10 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,38 (dd, 1H, J=11,2, 10,3 Hz), 4,48 (quin, 1H, J=6,6 Hz).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1734, 1716, 1697, 1683, 1654, 1540 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 383 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 62,92; H, 8,16; N, 16,67.

Hallado (%): C, 62,68; H, 8,21; N, 16,50.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 13

#### Compuesto 15

5 Se obtuvo el compuesto 15 a partir del compuesto 6a y (R)-fenilglicinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 49%.

Punto de fusión: 215-219°C (cloroformo/éter).

10

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +87,5^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

15

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,00 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,65-2,00 (m, 8H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 1H), 4,12 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,18 (dd, 1H, J=11,5, 7,5 Hz), 4,72 (dd, 1H, J=11,5, 10,5 Hz), 5,54 (dd, 1H, J=10,0, 7,5 Hz), 7,25-7,45 (m, 5H).

IR (KBr): 1726, 1690, 1594 cm<sup>-1</sup>.

20

EI-EM: m/e 363 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,2 H<sub>2</sub>O.

25

Calculado (%): C, 62,51; H, 6,59; N, 17,33.

Hallado (%): C, 62,61; H, 6,99; N, 16,93.

### Ejemplo 14

30

#### Compuesto 16

Se obtuvo el compuesto 16 a partir del compuesto 6a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 43%.

35

Punto de fusión: 224-226°C (tolueno).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} +47,3^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

40

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,65-2,00 (m, 8H), 2,15-2,30 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H, J=14,0, 8,0 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=14,0, 4,5 Hz), 3,25-3,40 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 3H), 4,21 (dd, 1H, J=9,0, 4,5 Hz), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

45

IR (KBr): 1722, 1682, 1591 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 377 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

50

Calculado (%): C, 63,83; H, 6,82; N, 16,92.

Hallado (%): C, 64,01; H, 6,88; N, 16,63.

### Ejemplo 15

55

#### Compuesto 17

Se obtuvo el compuesto 17 a partir del compuesto 6a y (S)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

60

Rendimiento: 71%.

Punto de fusión: 215-220°C (etanol).

65

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} -51,3^\circ$  {c 1,00, CH<sub>3</sub>OH, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

## ES 2 284 256 T3

Análisis elemental: para  $C_{22}H_{27}N_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 63,83; H, 6,82; N, 16,92.

Hallado (%): C, 63,68; H, 7,14; N, 16,83.

### Ejemplo 16

#### Compuesto 18

Se obtuvo el compuesto 18 a partir del compuesto 6a y 4-fluorofenilalaninol (Indian Journal of Chemistry, Sección B, vol. 15B, pág. 260, 1977) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 47%.

Punto de fusión: 226-228°C (metanol/éter).

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,69-1,91 (m, 8H), 2,12-2,21 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H,  $J=14,5, 7,2$  Hz), 3,17 (dd, 1H,  $J=14,5, 4,0$  Hz), 3,28 (quin, 1H,  $J=7,9$  Hz), 4,05 (m, 1H), 4,06 (t, 2H,  $J=8,6$  Hz), 4,24 (dd, 1H,  $J=11,9, 9,6$  Hz), 4,67 (m, 1H), 7,03 (t, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,25 (t, 2H,  $J=8,6$  Hz).

IR ( $CHCl_3$ ) 1717, 1684, 1585, 1512  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 395 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{22}H_{26}FN_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 61,18; H, 6,30; N, 16,21.

Hallado (%): C, 61,23; H, 6,38; N, 16,16.

### Ejemplo 17

#### Compuesto 19

Se obtuvo el compuesto 19 a partir del compuesto 6a y 3-fluorofenilalaninol (Indian Journal of Chemistry, Sección B, vol. 15B, pág. 260, 1977) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 171-173°C (acetona/éter).

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,96 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,63-1,94 (m, 8H), 2,08-2,23 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H,  $J=14,2, 7,6$  Hz), 3,22-3,33 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,07 (t, 2H,  $J=6,3$  Hz), 4,24 (dd, 1H,  $J=11,9, 9,9$  Hz), 4,69 (m, 1H), 6,95-7,08 (m, 3H), 7,31 (m, 1H).

IR ( $CHCl_3$ ): 1716, 1682, 1585  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 395 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{22}H_{26}FN_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 61,18; H, 6,30; N, 16,21.

Hallado (%): C, 61,03; H, 6,34; N, 16,01.

### Ejemplo 18

#### Compuesto 20

Se obtuvo el compuesto 20 a partir del compuesto 6a y 4-clorofenilalaninol (DE-A-2206961) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 52%.

Punto de fusión: 222-224°C (acetona).

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz), 1,64-1,92 (m, 8H), 2,05-2,21 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H,  $J=13,9, 6,9$  Hz), 3,16 (dd, 1H,  $J=13,9, 4,6$  Hz), 3,28 (quin, 1H,  $J=7,9$  Hz), 4,03 (dd, 1H,  $J=11,9, 6,6$  Hz), 4,06 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz), 4,24 (dd, 1H,  $J=11,9, 9,9$  Hz), 4,66 (m, 1H), 7,22 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz), 7,31 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz).

## ES 2 284 256 T3

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1714, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 411 (M<sup>+</sup>).

5 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 58,93; H, 6,07; N, 15,62.

Hallado (%): C, 58,98; H, 6,12; N, 15,45.

10 Ejemplo 19

### Compuesto 21

15 Se obtuvo el compuesto 21 a partir del compuesto 6a y 3-clorofenilalaninol (DE-A-2206961) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 32%.

20 Punto de fusión: 146-148°C (acetona).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,69-1,90 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H, J=14,1, 7,6 Hz), 3,20 (dd, 1H, J=14,1, 5,0 Hz), 3,28 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 4,03 (dd, 1H, J=9,9, 6,3 Hz), 4,07 (t, 2H, J=6,3 Hz), 4,24 (dd, 1H, J=11,4, 9,9 Hz), 4,67 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 4H).

25 IR (CHCl<sub>3</sub>): 1717, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 411 (M<sup>+</sup>).

30 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O·0,9 HCl·H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 57,10; H, 6,29; N, 15,13.

Hallado (%): C, 57,01; H, 6,29; N, 15,11.

35 Ejemplo 20

### Compuesto 22

40 Se obtuvo el compuesto 22 a partir de los compuestos 6a y 2,6-diclorofenilalaninol (DE-A-2206961) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 52%.

45 Punto de fusión: 203-205°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,65-1,86 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 3,27 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,45 (dd, 1H, J=13,8, 8,0 Hz), 3,54 (dd, 1H, J=13,8, 6,8 Hz), 4,12 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J=7,9 Hz), 4,88 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 7,23 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,40 (d, 2H, J=8,6 Hz).

50 IR (CHCl<sub>3</sub>): 1715, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 445 (M<sup>+</sup>).

55 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 54,73; H, 5,43; N, 14,50.

Hallado (%): C, 54,68; H, 5,46; N, 14,28.

60 Ejemplo 21

### Compuesto 23

65 Se obtuvo el compuesto 23 a partir del compuesto 6a y 4-bromofenilalaninol (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 26 volúmenes, pág. 1556, 1983) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 35%.

## ES 2 284 256 T3

Punto de fusión: 184-186°C (acetona).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,64-1,95 (m, 8H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,15 (dd, 1H, J=13,9, 4,6 Hz), 3,25 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,14-7,48 (m, 4H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1717, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 455 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 53,62; H, 5,52; N, 14,21.

Hallado (%): C, 53,43; H, 5,53; N, 13,95.

### Ejemplo 22

#### Compuesto 24

Se obtuvo el compuesto 24 a partir del compuesto 6a y 3-bromofenilalaninol (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 26, pág. 1556, 1983) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 12%.

Punto de fusión: 104-106°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,64-1,96 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,19 (dd, 1H, J=13,9, 6,2 Hz), 3,28 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 4,03 (dd, 1H, J=11,8, 9,5 Hz), 4,07 (t, 2H, J=5,9 Hz), 4,23 (dd, 1H, J=12,2, 9,5 Hz), 4,68 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,42 (m, 1H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1716, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 455 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 23

#### Compuesto 25

Se obtuvo el compuesto 25 a partir del compuesto 6a y 4-metoxifenilalaninol (Tetrahedron Letters, vol. 30, pág. 4211, 1989) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 168-170°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,62-1,98 (m, 8H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H, J=11,8, 7,6 Hz), 3,14 (dd, 1H, J=11,8, 4,5 Hz), 3,28 (quin, 1H, J=7,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 4,05 (t, 2H, J=8,5 Hz), 4,06 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,19 (d, 2H, J=7,7 Hz).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1716, 1682, 1585, 1514 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 407 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl.

Calculado (%): C, 62,22; H, 6,81; N, 15,77.

Hallado (%): C, 62,38; H, 7,02; N, 15,67.

### Ejemplo 24

#### Compuesto 26

Se obtuvo el compuesto 26 a partir del compuesto 6a y 4-nitrofenilalaninol (Journal of Chemical Society Perkin Transaction I, pág. 867, 1989) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 6%.

## ES 2 284 256 T3

Punto de fusión: 215-217°C (acetona).

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,62-1,93 (m, 8H), 2,04-2,11 (m, 2H), 3,21-3,38 (m, 3H), 3,98-4,14 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 8,20-8,25 (m, 2H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1716, 1689, 1587, 1525, 1506  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM: m/e 422 ( $\text{M}^+$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ .

Calculado (%): C, 57,58; H, 5,93; N, 18,31.

Hallado (%): C, 57,34; H, 5,91; N, 17,95.

### Ejemplo 25

#### Compuesto 27

Se obtuvo el compuesto 27 a partir del compuesto 6a y (R)-O-benciltirosinol (Journal of Organic Chemistry, vol. 56, pág. 1961, 1991) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 28%.

Punto de fusión: 202-204°C (acetona/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  -34,5° {c 1,00,  $\text{CDCl}_3$ , >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,62-1,98 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H,  $J=13,8$ , 7,6 Hz), 3,15 (dd, 1H,  $J=13,8$ , 4,3 Hz), 3,28 (quin, 1H,  $J=7,6$  Hz), 4,06 (m, 3H), 4,20 (dd, 1H,  $J=11,9$ , 9,5 Hz), 4,65 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,93 (d, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,18 (d, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,34-7,41 (m, 5H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1714, 1687, 1682, 1587, 1511  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM: m/e 482 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NsO}_2 \cdot 1,1 \text{HCl}$ .

Calculado (%): C, 66,51; H, 6,56; N, 13,37.

Hallado (%): C, 66,60; H, 6,60; N, 13,26.

### Ejemplo 26

#### Compuesto 28

Se obtuvo el compuesto 28 a partir del compuesto 6a y (S)-O-benciltirosinol (Journal of Organic Chemistry, vol. 56, pág. 1961, 1991) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 47%.

Punto de fusión: 195-197°C (acetona/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  31,4° {c 0,72,  $\text{CDCl}_3$ , >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,5$  Hz), 1,72-1,88 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H,  $J=13,9$ , 7,6 Hz), 3,15 (dd, 1H,  $J=13,9$ , 4,6 Hz), 3,27 (quin, 1H,  $J=7,6$  Hz), 4,06 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz), 4,07 (dd, 1H,  $J=9,9$ , 2,0 Hz), 4,21 (dd, 1H,  $J=11,8$ , 9,9 Hz), 4,65 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,93 (d, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,18 (d, 2H,  $J=8,9$  Hz), 7,32-7,43 (m, 5H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1716, 1684, 1587, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM: m/e 499 ( $\text{M}^+$ ).

## ES 2 284 256 T3

Análisis elemental: para  $C_{29}H_{33}N_5O_3 \cdot 0,6 HCl$ .

Calculado (%): C, 66,79; H, 6,49; N, 13,43.

Hallado (%): C, 66,61; H, 6,63; N, 13,31.

Ejemplo 27

*Compuesto 29*

Se obtuvo el compuesto 29 a partir de 8-ciclopentil-7-metil-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 29a, EP-A-423805) y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 12%.

Punto de fusión: 142-144°C (acetato de etilo/hexano)

Pureza óptica: >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/ etanol/dietilamina = 95/5/0,05].

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,93 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,71 (quin, 2H, J=7,3 Hz), 1,81-2,07 (m, 8H), 2,68 (dd, 1H, J=13,5, 8,9 Hz), 3,10 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,20 (dd, 1H, J=13,5, 5,0 Hz), 3,63 (dd, 1H, J=10,9, 6,6 Hz), 3,78 (dd, 1H, J=10,9, 9,6 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,51 (m, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H).

IR ( $CHCl_3$ ): 1717, 1684, 1653, 1439  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 391 ( $M^+$ ).

Ejemplo 28

*Compuesto 30*

Se obtuvo el compuesto 30 a partir del compuesto 6a y 2-amino-3,3-difenil-1-propanol (Journal of Organic Chemistry, vol. 52, pág. 1487, 1987) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 15%.

Punto de fusión: 178-180°C (acetato de etilo/éter).

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,91 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,61-1,97 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 3,27 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,76 (d, 1H, J=9,9 Hz), 3,97 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,18 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,55 (d, 1H, J=11,2 Hz), 5,21 (q, 1H, J=10,5 Hz), 7,10-7,40 (m, 6H), 7,50-7,56 (m, 4H).

IR ( $CHCl_3$ ): 1715, 1684, 1678, 1599, 1514  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 453 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{28}H_{31}N_5O \cdot 2,1 HCl$ .

Calculado (%): C, 63,44; H, 6,29; N, 13,21.

Hallado (%): C, 63,58; H, 6,38; N, 13,04.

Ejemplo 29

*Compuesto 31*

Se obtuvo el compuesto 31 a partir del compuesto 6a y 2-amino-4-fenil-1-butanol (Tetrahedron Letters, vol. 24, pág. 2935, 1983) de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 17%.

Punto de fusión: 171-173°C (acetona/éter).

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,62-1,92 (m, 8H), 1,97-2,23 (m, 4H), 2,79 (t, 1H, J=11,6 Hz), 2,81 (t, 1H, J=11,6 Hz), 3,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,27 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H).

IR ( $CHCl_3$ ): 1716, 1682, 1586  $cm^{-1}$ .

## ES 2 284 256 T3

EI-EM: m/e 391 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·1,4 HCl.

5           Calculado (%): C, 62,42; H, 6,92; N, 15,82.  
            Hallado (%): C, 62,40; H, 6,99; N, 15,71.

### Ejemplo 30

#### 10 *Compuesto 32*

Se obtuvo 3-bencil-8-ciclopentil-6-metiltio-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 32a) mediante un método conocido (Journal of Chemical Society Perkin I, pág. 739, 1973).

15           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55-2,07 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 3,19 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 5,19 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 13,10 (sa, 1H).

Se obtuvo el compuesto 32 a partir del compuesto 32a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

20           Rendimiento: 51%.

Punto de fusión: 237-239°C (acetato de etilo/éter).

25           Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -18,4° {c 0,93, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

30           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,65-2,23 (m, 8H), 2,96 (dd, 1H, J=13,6, 7,6 Hz), 3,21 (dd, 1H, J=13,6, 4,3 Hz), 3,31 (quin, 1H, J=7,7 Hz), 4,05 (dd, 1H, J=9,9, 6,6 Hz), 4,18 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,67 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,24-7,34 (m, 8H), 7,46-7,50 (m, 2H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1716, 1684, 1583 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 425 (M<sup>+</sup>).

35           Análisis elemental: para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·0,9 HCl.

            Calculado (%): C, 68,13; H, 6,14; N, 15,28.  
            Hallado (%): C, 68,16; H, 6,23; N, 15,19.

### 40 Ejemplo 31

#### *Compuesto 33*

45           Se obtuvo el compuesto 33 a partir de 6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (EP-A-423805, compuesto 33a) y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 72%.

50           Punto de fusión: 234-236°C (acetona/éter).

Pureza óptica: >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]].

55           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,76 (q, 2H, J=7,5 Hz), 3,07 (dd, 1H, J=10,6, 7,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=10,8, 4,2 Hz), 4,09 (t, 2H, J=7,4 Hz), 4,13 (dd, 1H, J=9,8, 7,3 Hz), 4,22 (dd, 1H, J=11,8, 9,9 Hz), 4,75 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,94 (s, 1H).

60           IR (CHCl<sub>3</sub>): 1717, 1684, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 309 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O·2,1 HCl.

65           Calculado (%): C, 52,91; H, 5,51; N, 18,15.  
            Hallado (%): C, 53,08; H, 5,41; N, 18,26.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 32

#### Compuesto 34

5 Se trató el compuesto 33a (5,00 g, 22,3 mmol) con bromuro de bencilo (2,9 ml) en presencia de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,78 g, 44,5 mmol, 2,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (250 ml) para obtener 5,84 g (83%) de 7-bencil-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 34a).

10  $^1\text{H RMN}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,89 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,70 (q, 2H, J=7,3 Hz), 2,50 (s, 3H), 4,01 (t, 2H, J=7,6 Hz), 5,60 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, J=6,6 Hz), 7,24-7,39 (m, 3H), 8,39 (s, 1H).

Se obtuvo el compuesto 34 a partir del compuesto 34a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 47%.

15

Punto de fusión: 198-200°C (acetato de etilo/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20}$  -15,7° {c 0,64,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

20

$^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,72 (quin, 2H, J=7,6 Hz), 3,17 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,38 (dd, 1H, J=13,9, 3,2 Hz), 4,00 (dd, 1H, J=11,6, 6,9 Hz), 4,02 (t, 2H, J=6,9 Hz), 4,12 (dd, 1H, J=11,6, 10,2 Hz), 4,88 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J=15,4 Hz), 6,20 (d, 1H, J=15,4 Hz), 7,16-7,20 (m, 5H), 7,33-7,48 (m, 5H), 7,85 (s, 1H).

25

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1716, 1713, 1664, 1579  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM: m/e 399 ( $\text{M}^+$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{HCl}$ .

30

Calculado (%): C, 66,12; H, 6,01; N, 16,06.

Hallado (%): C, 66,13; H, 6,08; N, 16,00.

### 35 Ejemplo 33

#### Compuesto 35

40 Se añadió pentasulfuro de difósforo (35,0 g, 157,66 mmol, 2,0 eq.) a una disolución de 3,8-dipropilxantina (18,0 g, 76,27 mmol) obtenida mediante un método conocido (EP-A-038.784) en piridina (300 ml), y se calentó la mezcla a 130°C durante 2 horas con agitación. Se vertió la disolución de la reacción en agua fría y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio y se secó, y después se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para obtener un derivado de tiona (5,4 g, 28%). Se disolvió el derivado de tiona (5,4 g, 21,43 mmol) en una mezcla de una de hidróxido de sodio acuoso 0,5 mol/l (75 ml) y etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla yoduro de metilo (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de la reacción se neutralizó con una disolución de ácido clorhídrico 2 mol/l, y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración para obtener 6-metiltio-3,8-dipropil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 35a, 3,2 g, 56%).

50

$^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,02 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,22 (t, 2H, J=7,6 Hz).

Se obtuvo el compuesto 35 a partir del compuesto 35a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

55

Rendimiento: 29%.

Punto de fusión: 195-197°C (acetona/éter).

60

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  -13,6° {c 0,63,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

65

$^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,03 (t, 3H, J=6,6 Hz), 1,76 (q, 2H, J=7,9 Hz), 1,86 (q, 2H, J=6,9 Hz), 2,84 (dd, 2H, J=8,6, 7,9 Hz), 3,00 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=13,9, 3,6 Hz), 4,05 (t, 2H, J=7,9 Hz), 4,06 (m, 1H), 4,21 (t, 1H, J=10,9 Hz), 4,70 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1716, 1506  $\text{cm}^{-1}$ .

## ES 2 284 256 T3

EI-EM: m/e 351 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·1,1 HCl.

5           Calculado (%): C, 61,35; H, 6,72; N, 17,89.  
             Hallado (%): C, 61,39; H, 6,80; N, 17,79.

### Ejemplo 34

#### 10 *Compuesto 36*

Usando 8-ciclopropil-3-propilxantina obtenida mediante un método conocido (EP-A-256.692), se obtuvo el derivado de 6-metilto (compuesto 36a) de la misma manera que el ejemplo 33.

15           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,85 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,00-1,16 (m, 4H), 1,65 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,06 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,92 (t, 2H, J=6,9 Hz).

Se obtuvo el compuesto 36 a partir del compuesto 36a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

20           Rendimiento: 26%.

Punto de fusión: 187-189°C (acetona/éter) Pureza óptica: >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05].

25           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,22 (d, 4H, J=6,6 Hz), 1,71 (quin, 2H, J=7,3 Hz), 2,12 (quin, 1H, J=6,6 Hz), 3,00 (dd, 1H, J=13,8, 7,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J=13,8, 4,6 Hz), 4,01 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,06 (dd, 1H, J=11,8, 6,2 Hz), 4,20 (dd, 1H, J=11,8, 9,5 Hz), 4,68 (m, 1H), 7,24 7,37 (m, 5H).

30           IR (CHCl<sub>3</sub>): 1717, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 349 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 35

#### 35 *Compuesto 37*

Usando 8-ciclobutil-3-propil-6-tioxantina obtenida mediante un método conocido (EP-A-256.692), se obtuvo el derivado de 6-metilto (compuesto 37a) de la misma manera que el ejemplo 33.

40           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,68 (q, 2H, J=6,9 Hz), 1,81-2,10 (m, 2H), 2,21-2,43 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,64 (quin, 1H, J=8,9 Hz), 3,97 (t, 2H, J=7,4 Hz).

Se obtuvo el compuesto 37 a partir del compuesto 37a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

45           Rendimiento: 26%.

Punto de fusión: 214-216°C (acetona/éter).

50           Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -25,6° {c 1,07, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

55           <sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,75 (quin, 2H, J=7,6 Hz), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,43 (dt, 4H, J=8,6, 6,6 Hz), 3,01 (dd, 1H, J=13,8, 7,6 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=13,6, 4,6 Hz), 3,72 (quin, 1H, J=8,6 Hz), 4,06 (dd, 1H, J=11,9, 2,9 Hz), 4,09 (t, 2H, J=7,5 Hz), 4,22 (dd, 1H, J=11,9, 9,6 Hz), 4,70 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1716, 1684, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 361 (M<sup>+</sup>).

60           Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·0,7 HCl·0,7 H<sub>2</sub>O.

             Calculado (%): C, 62,81; H, 6,80; N, 17,44.  
             Hallado (%): C, 62,67; H, 6,80; N, 17,40.

65

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 36

#### Compuesto 38

5 Usando 8-ciclohexil-3-propilxantina obtenida mediante un método conocido (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 32, pág. 1231, 1989), se obtuvo el derivado de 6-metiltio (compuesto 38a) de la misma manera que el ejemplo 33.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,23-1,48 (m, 4H), 1,58-1,96 (m, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,06 (d, 2H, J=8,2 Hz), 2,87 (m, 1H), 4,25 (t, 2H, J=7,2 Hz), 13,08 (sa, 1H).

10

Se obtuvo el compuesto 38 a partir del compuesto 38a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 28%.

15

Punto de fusión: 243-245°C (acetona/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  -28,2° {c 1,09, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

20

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,28-1,90 (m, 10H), 2,13 (da, 2H, J=13,6 Hz), 2,87 (tt, 1H, J=11,4, 3,5 Hz), 3,00 (dd, 1H, J=13,8, 7,9 Hz), 3,24 (dd, 1H, J=13,8, 4,6 Hz), 4,05 (dd, 1H, J=11,9, 3,3 Hz), 4,08 (t, 2H, J=6,3 Hz), 4,21 (dd, 1H, J=11,9, 9,6 Hz), 4,70 (m, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H).

25

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1714, 1636, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 391 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

30

Calculado (%): C, 64,55; H, 7,07; N, 16,36.

Hallado (%): C, 64,42; H, 7,10; N, 16,19.

### Ejemplo 37

35

#### Compuesto 39

Se obtuvo el compuesto 39 a partir del compuesto 3a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

40

Rendimiento: 35%.

Punto de fusión: 232-234°C (acetona/éter).

45

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  41,4° {c 0,41, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: hexano/etanol/dietilamina = 95/5/0,05]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,61-2,45 (m, 14H), 2,69 (dd, 1H, J=11,7, 7,3 Hz), 2,97 (quin, 1H, J=7,2 Hz), 3,21 (dd, 1H, J=11,7, 4,5 Hz), 4,07 (dd, 1H, J=11,0, 3,3 Hz), 4,08 (t, 2H, J=6,9 Hz), 4,20 (t, 1H, J=9,6 Hz), 4,66 (m, 1H), 7,23-7,39 (m, 5H).

50

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1714, 1693, 1682, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 429 (M<sup>+</sup>).

55

Análisis elemental: para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O·0,3 HCl·1,5 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 66,80; H, 7,39; N, 14,98.

Hallado (%): C, 66,84; H, 7,09; N, 15,02.

60

### Ejemplo 38

#### Compuesto 40

65

Usando 8-ciclopentilmetil-3-propilxantina obtenida mediante un método conocido (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993), se obtuvo el derivado de 6-metiltio (compuesto 40a) de la misma manera que el ejemplo 33.

## ES 2 284 256 T3

Se obtuvo el compuesto 40 a partir del compuesto 40a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 87%.

5 Punto de fusión: 211-213°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,54-1,89 (m, 9H), 2,87 (d, 2H, J=7,6 Hz), 3,02 (dd, 1H, J=14,0, 7,8 Hz), 3,04 (dd, 1H, J=14,0, 4,6 Hz), 4,05 (t, 2H, J=7,1 Hz), 4,09 (dd, 1H, J=11,6, 6,6 Hz), 4,21 (t, 1H, J=9,9 Hz), 4,69 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H).

10

IR (KBr): 1722, 1686, 1676, 1592 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 391 (M<sup>+</sup>).

15 Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,2 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 64,01; H, 7,10; N, 16,23.

Hallado (%): C, 63,93; H, 7,23; N, 16,56.

20

Ejemplo 39

*Compuesto 41*

25 Usando 8-isopropil-3-propilxantina obtenida mediante un método conocido (EP-A-038.784), se obtuvo el derivado de 6-metilto (compuesto 41a) de la misma manera que el ejemplo 33.

Se obtuvo el compuesto 41 a partir del compuesto 41a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

30

Rendimiento: 48%.

Punto de fusión: 169-170°C (acetona/éter).

35

Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -17,0° (c 1,15, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,42 (d, 6H, J=6,9 Hz), 1,77 (q, 2H, J=7,4 Hz), 3,00 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,20 (q, 1H, J=6,9 Hz), 3,21 (dd, 1H, J=13,8, 4,6 Hz), 4,07 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,08 (dd, 1H, J=12,2, 5,6 Hz), 4,21 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,70 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 11,44 (s, 1H), 13,57 (s, 1H).

40

IR (KBr): 1729, 1711, 1693, 1678, 1656, 1592, 1540 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 351 (M<sup>+</sup>).

45

Análisis elemental: para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 61,93; H, 6,76; N, 18,05.

Hallado (%): C, 62,14; H, 6,79; N, 18,09.

50

Ejemplo 40

*Compuesto 42*

55 Se suspendió 5,6-diamino-1,2-dihidro-4-mercapto-2-oxo-1-propilpirimidina (compuesto 42a, 1,00 g, 4,99 mmol) obtenida mediante un método conocido (Journal of Organic Chemistry, vol. 25, pág. 1752, 1960) en un disolvente mixto de dioxano (12 ml) y agua (6 ml). Se añadió a la suspensión ácido 3-furanocarboxílico (0,56 g, 4,99 mmol) y clorhidrato de 1-etil- 3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (1,63 g, 8,50 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (50 ml), y se agitó la mezcla a reflujo por calentamiento durante 2,5 horas. Se ajustó la mezcla a pH 6,5 con ácido clorhídrico 4 mol/l, y se recogió el precipitado sólido mediante filtración. Se disolvió el sólido obtenido en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l (7,0 ml). Se añadió a la disolución yoduro de metilo (0,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 7 con ácido clorhídrico 4 mol/l, se separó el sólido resultante mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener el derivado de 6-metilto (compuesto 42b, 870 mg, 60%). Se calentó una mezcla del compuesto 42b (0,30 g, 1,03 mmol) y (R)-fenilalaninol (0,24 g, 1,55 mmol) en piridina (4 ml) durante 3,5 horas con agitación, y se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida. Se añadió agua y cloroformo al residuo resultante para la extracción, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presiones reducidas, y se purificó el residuo obtenido

65

## ES 2 284 256 T3

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol). Se disolvió el aducto resultante 42c (0,36 g, 0,92 mmol) en cloroformo (4 ml). Se añadieron a la disolución cloruro de metanosulfonilo (0,142 ml, 1,84 mmol) y piridina (0,074 ml, 0,92 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas y a 50°C durante 7 horas con calentamiento, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/ metanol) y se cristalizó (hexano/éter) para obtener el compuesto 42 (0,11 g, 26%).

Punto de fusión: 123-124°C.

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  -206,4° (c 1,02, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,75-1,83 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H, J=13,9, 7,8 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=13,9, 4,6 Hz), 4,06-4,12 (m, 3H), 4,22 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,72-4,73 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H, J=1,8, 0,7 Hz), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,52 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,31 (d, 1H, J=0,7 Hz).

IR (KBr): 1713, 1709, 1687, 1166, 748 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 375 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl.

Calculado (%): C, 61,24; H, 5,38; N, 17,00.

Hallado (%): C, 61,54; H, 5,28; N, 17,22.

### Ejemplo 41

#### Compuesto 43

Usando 8-terc-butil-3-propil-6-tioxantina, que se obtuvo a partir del compuesto 42a y cloruro de pivaloilo de la misma manera que el ejemplo 40, se obtuvo el derivado de 6-metiltio (compuesto 43a) de la misma manera que el ejemplo 40. Se obtuvo el compuesto 43 a partir del compuesto 43a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 220-222°C (diel éter/etanol).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25}$  -26,8° (c 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,86 (t, 3H, J=7,5 Hz), 1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H, J=13,9, 5,9 Hz), 3,07 (dd, 1H, J=13,9, 6,3 Hz), 3,94 (m, 1H), 3,94 (t, 2H, J=6,9 Hz), 4,20 (t, 1H, J=11,2 Hz), 4,72 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 5H), 10,3 (sa, 1H), 13,9 (sa, 1H).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1714, 1699, 1687, 1673, 1587 cm<sup>-1</sup>.

FAB-EM: m/e 366 (M<sup>+</sup>+1).

Análisis elemental, para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 62,75; H, 7,02; N, 17,42.

Hallado (%): C, 62,64; H, 7,27; N, 17,47.

### Ejemplo 42

#### Compuesto 44

Usando 3-propil-8-(3-tienil)-6-tioxantina obtenida de la misma manera que el ejemplo 40, se obtuvo el derivado de 6-metiltio (compuesto 44a) de la misma manera que el ejemplo 40.

Se obtuvo el compuesto 44 a partir del compuesto 44a y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 39%.

Punto de fusión: 196-197°C (etanol).

## ES 2 284 256 T3

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} -112,04^\circ$  {c 0,40, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,82 (quin, 2H, J=7,6 Hz), 3,04 (dd, 1H, J=13,9, 7,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J=13,9, 4,6 Hz), 4,08-4,15 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H, J=11,9, 9,6 Hz), 4,69-4,79 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H, J=5,3, 2,8 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=5,3, 1,0 Hz), 8,22 (dd, 1H, J=2,8, 1,0 Hz), 11,1 (sa, 1H), 14,4 (sa, 1H).

IR (KBr): 1712, 1687, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 427 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS·HCl·0,2 H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 58,45; H, 5,23; N, 16,23.

Hallado (%): C, 58,44; H, 5,44; N, 15,87.

### Ejemplo 43

#### Compuesto 45

Se obtuvo el compuesto 45 a partir del compuesto 38a y 4-bromofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 51%.

Punto de fusión: 210-212°C (etanol).

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,86 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,22-1,80 (m, 10H), 1,97-2,24 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 3H), 4,20 (t, 1H, J=10,9 Hz), 4,70 (m, 1H), 7,29 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,51 (d, 2H, J=7,9 Hz).

IR (puro): 1722, 1716, 1677, 1674, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 469 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 54,50; H, 5,77; N, 13,82.

Hallado (%): C, 54,56; H, 6,00; N, 13,60.

### Ejemplo 44

#### Compuesto 46

Se obtuvo el compuesto 46 a partir del compuesto 35a y 4-clorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 63%.

Punto de fusión: 191-192°C (etanol/diisopropil éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,96 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,03 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, J=7,8 Hz), 3,03 (dd, 1H, J=14,2, 6,9 Hz), 3,16 (dd, 1H, J=14,2, 4,6 Hz), 4,01-4,09 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,67-4,69 (m, 1H), 7,23 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,31 (d, 2H, J=8,6 Hz), 11,5 (sa, 1H), 13,6 (sa, 1H).

IR (KBr): 1716, 1679, 1591 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 385 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O HCl.

Calculado (%): C, 56,90; H, 5,69; N, 16,60.

Hallado (%): C, 56,66; H, 6,07; N, 16,50.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 45

#### Compuesto 47

5 Se obtuvo el compuesto 47 a partir del compuesto 38a y 4-clorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 64%.

10 Punto de fusión: 235-236°C (metanol/diisopropil éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,28-1,89 (m, 8H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H, J=14,0, 7,1 Hz), 3,16 (dd, 1H, J=14,0, 4,8 Hz), 4,00-4,09 (m, 3H), 4,24 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,65-4,67 (m, 1H), 7,22 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,31 (d, 2H, J=8,3 Hz), 11,5 (sa, 1H), 13,6 (sa, 1H).

15 IR (KBr): 1716, 1675, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 425 (M<sup>+</sup>).

20 Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 59,74; H, 6,32; N, 15,14.

Hallado (%): C, 60,03; H, 6,38; N, 15,38.

### 25 Ejemplo 46

#### Compuesto 48

30 Se obtuvo el compuesto 48 a partir del compuesto 37a y 4-clorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 64%.

35 Punto de fusión: 214-215°C (dioxano/diisopropil éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 4H), 3,02 (dd, 1H, J=14,0, 7,1 Hz), 3,16 (dd, 1H, J=14,0, 4,8 Hz), 3,65-3,78 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 4,25 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,64-4,72 (m, 1H), 7,22 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,32 (d, 2H, J=8,6 Hz), 11,5 (sa, 1H), 13,6 (sa, 1H).

40 IR (KBr): 1716, 1679, 1587 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 397 (M<sup>+</sup>).

45 Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 58,07; H, 5,80; N, 16,12.

Hallado (%): C, 57,88; H, 5,89; N, 15,93.

### 50 Ejemplo 47

#### Compuesto 49

55 Se obtuvo el compuesto 49 a partir del compuesto 35a y 4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 59%.

60 Punto de fusión: 199-200°C (etanol/diisopropil éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,03 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,72-1,94 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J=7,8 Hz), 2,99-3,18 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 3H), 4,24 (t, 1H, J=10,7 Hz), 4,60-4,80 (m, 1H), 7,02 (t, 2H, J=8,4 Hz), 7,24-7,28 (m, 2H), 11,5 (sa, 1H).

65 IR (KBr): 1714, 1575, 1510 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 369 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 284 256 T3

Análisis elemental: para  $C_{20}H_{24}FN_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 59,18; H, 6,21; N, 17,25.

Hallado (%): C, 59,14; H, 6,44; N, 17,15.

5

### Ejemplo 48

#### Compuesto 50

10

Se obtuvo el compuesto 50 a partir del compuesto 38a y 4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 46%.

15

Punto de fusión: 237-239°C (etanol/diisopropil éter).

20

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,26-1,89 (m, 10H), 2,11-2,15 (m, 2H), 2,86 (tt, 1H,  $J=11,6, 3,5$  Hz), 3,02 (dd, 1H,  $J=14,0, 6,9$  Hz), 3,17 (dd, 1H,  $J=14,0, 4,6$  Hz), 4,02-4,09 (m, 3H), 4,24 (dd, 1H,  $J=11,9, 9,9$  Hz), 4,63-4,73 (m, 1H), 7,02 (t, 2H,  $J=8,6$  Hz), 7,23-7,28 (m, 2H), 11,4 (sa, 1H), 13,6 (sa, 1H).

IR (KBr): 1718, 1714, 1589, 1510  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 407 ( $M^+$ ).

25

Análisis elemental: para  $C_{23}H_{28}FN_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 61,94; H, 6,55; N, 15,70.

Hallado (%): C, 62,05; H, 6,83; N, 15,74.

30

### Ejemplo 49

#### Compuesto 51

35

Según un método conocido, se obtuvo (R)-4-fluorofenilalaninol a partir de clorhidrato de (R)-4-fluorofenilalanina.

Se obtuvo el compuesto 51 a partir del compuesto 37a y (R)-4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

40

Rendimiento: 37%.

Punto de fusión: 240-245°C (acetato de etilo/acetona).

45

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} -16,2^\circ$  {c 1,03,  $CHCl_3$ , >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

50

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,96 (t, 3H,  $J=7,6$  Hz), 1,78 (quin, 2H,  $J=7,2$  Hz), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 4H), 3,02 (dd, 1H,  $J=13,8, 6,9$  Hz), 3,17 (dd, 1H,  $J=12,7, 4,9$  Hz), 3,72 (quin, 1H,  $J=8,5$  Hz), 4,05 (t, 2H,  $J=5,9$  Hz), 4,08 (dd, 1H,  $J=7,6, 2,6$  Hz), 4,25 (dd, 1H,  $J=9,9, 2,3$  Hz), 4,68 (m, 1H), 7,04 (t, 2H,  $J=8,5$  Hz), 7,24-7,29 (m, 2H), 11,41 (sa, 1H), 13,70 (sa, 1H).

IR (KBr): 1721, 1712, 1610, 1518  $cm^{-1}$ .

EL-EM: m/e 381 ( $M^+$ ).

55

Análisis elemental: para  $C_{21}H_{24}FN_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 60,35; H, 6,03; N, 16,76.

Hallado (%): C, 60,57; H, 6,22; N, 16,71.

60

### Ejemplo 50

#### Compuesto 52

65

Usando 8-butil-3-propil-6-tioxantina obtenida de la misma manera que el ejemplo 40, se obtuvo el derivado de 6-metiltilio (compuesto 52a) de la misma manera que el ejemplo 40.

## ES 2 284 256 T3

Se obtuvo el compuesto 52 a partir del compuesto 52a y 4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 20%.

Punto de fusión: 193-196°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,97 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,43 (q, 2H, J=7,6 Hz), 1,78 (quin, 4H, J=7,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,02 (dd, 1H, J=14,1, 6,9 Hz), 3,16 (dd, 1H, J=14,1, 4,9 Hz), 4,05 (dd, 1H, J=12,2, 6,6 Hz), 4,06 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,24 (dd, 1H, J=11,9, 9,6 Hz), 4,66 (m, 1H), 7,03 (t, 2H, J=8,6 Hz), 7,23-7,28 (m, 2H), 11,47 (sa, 1H), 13,63 (sa, 1H).

IR (KBr): 1722, 1699, 1678, 1653, 1591 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 383 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 60,07; H, 6,48; N, 16,67.

Hallado (%): C, 59,98; H, 6,62; N, 16,75.

### Ejemplo 51

#### Compuesto 53

Se obtuvo el compuesto 53 a partir 8-(2-furil)-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona(compuesto 53a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y 4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 194-195°C (dietil éter/hexano).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,66-1,87 (quin, 2H, J=7,5 Hz), 3,05 (dd, 1H, J=13,9, 7,1 Hz), 3,18 (dd, 1H, J=13,9, 4,5 Hz), 4,04-4,14 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,68-4,78 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H, J=3,6, 2,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,03 (t, 2H, J=8,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,26 (t, 2H, J=8,6 Hz), 11,7 (sa, 1H), 14,3 (sa, 1H).

IR (KBr): 1716, 1706, 1700, 1683, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 393 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0,8H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 56,77; H, 5,13; N, 15,76.

Hallado (%): C, 56,78; H, 5,08; N, 15,33.

### Ejemplo 52

#### Compuesto 54

Se obtuvo el compuesto 54 a partir del compuesto 42b y (R)-4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 35%.

Punto de fusión: 149-150°C (dietil éter/hexano).

Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -349,1° {c 1,03, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,65 (d, 2H, J=6,6 Hz), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 4H), 6,78 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,86 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,46-7,47 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

IR (KBr): 1695, 1685, 1510, 752 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 393 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 284 256 T3

Análisis elemental: para  $C_{21}H_{20}FN_5O_2$ .

Calculado (%): C, 64,11; H, 5,12; N, 17,80.

Hallado (%): C, 64,04; H, 5,30; N, 17,78.

5

### Ejemplo 53

#### Compuesto 55

10

Se obtuvo el compuesto 55 a partir del compuesto 43a y (R)-4-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 60%.

15

Punto de fusión: 232-236°C (dietil éter/etanol).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25} -14,3^\circ$  {c 1,00,  $CHCl_3$ , >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

20

$^1H$ -RMN (270 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,86 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz), 1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,95 (t, 2H,  $J=5,7$  Hz), 4,21 (t, 1H,  $J=10,5$  Hz), 4,69 (m, 1H), 7,13 (dd, 2H,  $J=8,9, 8,4$  Hz), 7,36 (dd, 2H,  $J=8,4, 5,4$  Hz), 10,4 (sa, 1H), 13,9 (sa, 1H).

25

IR (puro): 1714, 1679, 1583, 1510  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 384 ( $M^+ + 1$ ).

Análisis elemental: para  $C_{21}H_{26}FN_5O \cdot HCl$ .

30

Calculado (%): C, 60,06; H, 6,48; N, 16,68.

Hallado (%): C, 60,16; H, 6,81; N, 16,80.

35

### Ejemplo 54

#### Compuesto 56

Se obtuvo el compuesto 56 a partir del compuesto 35a y 3-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

40

Rendimiento: 49%.

Punto de fusión: 139-140°C (etanol/diisopropil éter).

45

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,96 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,03 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,85 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 3H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,60-4,83 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 11,5 (sa, 1H).

50

IR (KBr): 1712, 1672, 1585, 1390  $cm^{-1}$ .

EI-EM: m/e 369 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{20}H_{24}FN_5O \cdot HCl \cdot H_2O$ .

55

Calculado (%): C, 56,67; H, 6,42; N, 16,52.

Hallado (%): C, 56,82; H, 6,67; N, 16,48.

60

### Ejemplo 55

#### Compuesto 57

Se obtuvo el compuesto 57 a partir del compuesto 37a y 3-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

65

Rendimiento: 52%.

Punto de fusión: 164- 165°C (etanol/diisopropil éter).

## ES 2 284 256 T3

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 4H), 3,01 (dd, 1H, J=13,9, 7,6 Hz), 3,24 (dd, 1H, J=13,9, 4,6 Hz), 3,65-3,78 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 3H), 4,25 (t, 1H, J=10,7 Hz), 4,60-4,75 (m, 1H), 6,96-7,08 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 1H), 11,5 (sa, 1H), 13,7 (sa, 1H).

5 IR (KBr): 1722, 1685, 1591, 1515 cm<sup>-1</sup>.

EL-EM: m/e 381 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O·HCl.

10

Calculado (%): C, 60,35; H, 6,03; N, 16,76.

Hallado (%): C, 60,57; H, 6,22; N, 16,71.

15 Ejemplo 56

*Compuesto 58*

Se obtuvo el compuesto 58 a partir de 8-isobutil-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 58a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y 3-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

20

Rendimiento: 86%.

Punto de fusión: 186-187°C (cloroformo/diisopropil éter).

25

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89-0,95 (m, 6H), 1,01 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,84 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H, J=14,2, 7,6 Hz), 2,62 (dd, 1H, J=14,2, 7,3 Hz), 2,74-2,87 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,94-4,08 (m, 4H), 6,75-6,92 (m, 3H), 7,08 (m, 1H).

30

IR (KBr): 1701, 1653, 1543, 1491 cm<sup>-1</sup>.

FAB-EM: m/e 384 (M<sup>+</sup>+1).

Análisis elemental: para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O.

35

Calculado (%): C, 65,78; H, 6,83; N, 18,26.

Hallado (%): C, 65,80; H, 7,11; N, 18,54.

Ejemplo 57

40

*Compuesto 59*

Se obtuvo el compuesto 59 a partir 8-(4-bromofenil)-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 59a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y 3-fluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

45

Rendimiento: 21%.

Punto de fusión: 224-226°C (acetato de etilo).

50

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,81 (m, 2H), 3,05 (q, 1H, J=7,3 Hz), 3,21 (dd, 1H, J=11,7, 4,5 Hz), 4,07-4,15 (m, 3H), 4,31 (dd, 1H, J=12,2, 10,0 Hz), 4,75 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,65 (d, 2H, J=8,5 Hz), 8,01 (d, 2H, J=8,5 Hz).

IR (KBr): 1706, 1585, 1412, 1351, 1268, 1143, 1070, 1010, 845, 746, 692 cm<sup>-1</sup>.

55

EI-EM: m/e 481 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>5</sub>O·HCl·0,25 CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

60

Calculado (%): C, 53,30; H, 4,47; N, 12,95.

Hallado (%): C, 53,69; H, 4,41; N, 13,01.

Ejemplo 58

65

*Compuesto 60*

Se obtuvo el compuesto 60 a partir del compuesto 58a y 2-fluorofenilalaninol (Indian Journal of Chemistry, Sección B, vol. 15B, pág. 260, 1977) de la misma manera que el ejemplo 1.

## ES 2 284 256 T3

Rendimiento: 87%.

Punto de fusión: 159-160°C (cloroformo/diisopropil éter).

5  $^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90- 1,03 (m, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,51 (dd, 1H,  $J=14,2, 7,3$  Hz), 2,67 (dd, 1H,  $J=14,2, 7,3$  Hz), 2,78-2,95 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H,  $J=11,2, 5,9$  Hz), 3,94-4,16 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H).

IR (KBr): 1701, 1649, 1545, 1500, 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

10

FAB-EM:  $m/e$  384 ( $\text{M}^++1$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}$

15

Calculado (%): C, 65,78; H, 6,83; N, 18,26.

Hallado (%): 65,83; H, 7,00; N, 18,42

20

Los aminoalcoholes usados en los ejemplos 59 a 65 se obtuvieron mediante un método conocido [Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 13 (8), pág. 995, 1965] a partir de clorhidratos de éster metílico de fenilalanina sustituidos obtenidos mediante un método conocido.

Ejemplo 59

25

*Compuesto 61*

Se obtuvo el compuesto 61 a partir del compuesto 6a y 3-metilfenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 50%.

30

Punto de fusión: 157-159°C (acetato de etilo/diisopropil éter).

35

$^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,67-2,09 (m, 10H), 2,23 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H,  $J=13,5, 6,9$  Hz), 2,97 (dd, 1H,  $J=13,5, 6,6$  Hz), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H,  $J=11,2, 6,6$  Hz), 4,02-4,09 (m, 3H), 4,25-4,31 (m, 1H), 6,89 (sa, 1H), 6,96-7,26 (m, 4H).

IR (KBr): 1702, 1681, 1542  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM:  $m/e$  391 ( $\text{M}^+$ ).

40

Análisis elemental: para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ .

Calculado (%): C, 68,97; H, 7,55; N, 17,49.

Hallado (%): C, 69,30; H, 7,70; N, 17,42.

45

Ejemplo 60

*Compuesto 62*

50

Se obtuvo el compuesto 62 a partir del compuesto 6a y 3-yodofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 35%.

55

Punto de fusión: 146-148°C (acetona/éter).

$^1\text{H RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz), 1,70-1,89 (m, 8H), 2,13-2,23 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H,  $J=13,0, 7,3$  Hz), 3,15 (dd, 1H,  $J=13,0, 4,8$  Hz), 3,28 (quin, 1H,  $J=7,9$  Hz), 4,04 (dd, 1H,  $J=8,8, 2,9$  Hz), 4,07 (t, 2H,  $J=6,6$  Hz), 4,23 (t, 1H,  $J=9,7$  Hz), 4,68 (m, 1H), 7,08 (t, 1H,  $J=7,9$  Hz), 7,24 (d, 1H,  $J=1,0$  Hz), 7,61 (dd, 2H,  $J=7,9, 1,0$  Hz).

60

IR (KBr): 1714, 1684, 1670, 1587  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-EM:  $m/e$  503 ( $\text{M}^+$ ).

65

Análisis elemental: para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{OI}\cdot\text{HCl}$ .

Calculado (%): C, 48,95; H, 5,04; N, 12,97.

Hallado (%): C, 48,87; H, 5,14; N, 12,75.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo 61

#### Compuesto 63

5 Se obtuvo el compuesto 63 a partir del compuesto 6a y 2,3-difluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 53%.

10 Punto de fusión: 185-187°C (diisopropil éter/etanol).

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90 (t, 3H, J=7,6 Hz), 1,65-1,77 (m, 8H), 2,08 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,96 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,96 (m, 1H), 4,30 (t, 1H, J=10,6 Hz), 4,73 (m, 1H), 7,16-7,41 (m, 3H), 10,6 (sa, 1H), 13,8 (sa, 1H).

15 IR (puro): 1714, 1682, 1587, 1489 cm<sup>-1</sup>.

FAB-EM: m/e 414 (M<sup>+</sup>+1).

20 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,3H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 58,03; H, 5,89; N, 15,38.

Hallado (%): C, 57,92; H, 5,88; N, 15,60.

### 25 Ejemplo 62

#### Compuesto 64

30 Se obtuvo el compuesto 64 a partir del compuesto 6a y 2,5-difluorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 35%.

35 Punto de fusión: 198-202°C (acetona/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, 3H, J=7,5 Hz), 1,67-1,92 (m, 8H), 2,04-2,23 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H, J=13,6, 7,2 Hz), 3,21-3,36 (m, 2H), 3,98-4,14 (m, 3H), 4,27 (dd, 1H, J=12,2, 9,6 Hz), 4,73 (m, 1H), 6,93-7,18 (m, 3H), 11,56 (sa, 1H), 13,44 (sa, 1H).

40 IR (KBr): 1716, 1684, 1652, 1585, 1506, 1498 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 413 (M<sup>+</sup>).

45 Análisis elemental: para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O·HCl·0,1H<sub>2</sub>O.

Calculado (%): C, 58,50; H, 5,85; N, 15,50.

Hallado (%): C, 58,57; H, 5,86; N, 15,43.

### 50 Ejemplo 63

#### Compuesto 65

55 Se obtuvo el compuesto 65 a partir del compuesto 6a y 2,5-diclorofenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 42%.

60 Punto de fusión: 172-173°C (acetato de etilo/éter).

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,67-1,94 (m, 8H), 2,12-2,22 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H, J=14,2, 7,8 Hz), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H, J=14,2, 5,6 Hz), 4,05-4,13 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,76-4,82 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 11,5 (sa, 1H).

65 IR (KBr): 1714, 1668, 1585 cm<sup>-1</sup>.

EL-EM: m/e 445 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 284 256 T3

Análisis elemental: para  $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O \cdot HCl$ .

Calculado (%): C, 54,72; H, 5,18; N, 14,50.

Hallado (%): C, 55,03; H, 5,27; N, 14,61 4.

5

### Ejemplo 64

#### Compuesto 66

10

Se obtuvo el compuesto 66 a partir del compuesto 3a y (S)-terc-leucinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 27%.

15

Punto de fusión: 230-233°C (acetona/éter)

Pureza óptica; >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol].

20

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,98 (t, 3H,  $J=7,6$  Hz), 1,06 (s, 9H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,82 (q, 2H,  $J=7,3$  Hz), 1,94-2,02 (m, 3H), 2,03 (d, 2H,  $J=10,9$  Hz), 2,24 (d, 2H,  $J=10,4$  Hz), 2,41 (sa, 2H), 2,70 (t, 1H,  $J=6,6$  Hz), 4,12 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz), 4,14-4,26 (m, 3H), 11,29 (sa, 1H), 13,54 (sa, 1H).

IR ( $CHCl_3$ ) 1816, 1794, 1714, 1683, 1652, 1585  $cm^{-1}$ .

25

EI-EM: m/e 395 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{23}H_{33}N_5O \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$ .

30

Calculado (%): C, 63,42; H, 7,96; N, 16,08.

Hallado (%): C, 63,52; H, 8,16; N, 15,94.

### Ejemplo 65

35

#### Compuesto 67

Se obtuvo el compuesto 67 a partir del compuesto 42b y (S)-terc-leucinol de la misma manera que el ejemplo 40.

Rendimiento: 38%.

40

Punto de fusión: 204-206°C (acetato de etilo/hexano).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24}$  253,9° {c 1,03,  $CHCl_3$ , >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

45

$^1H$  RMN (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,77 (s, 9H), 1,01 (t, 3H,  $J=7,6$  Hz), 1,86 (quin, 2H,  $J=7,3$  Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J=10,5, 6,3$  Hz), 4,03 (dd, 1H,  $J=12,2, 6,1$  Hz), 4,16 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

IR (KBr): 1689, 1683, 1548, 1514, 1371, 1306  $cm^{-1}$ .

50

EI-EM: m/e 341 ( $M^+$ ).

Análisis elemental: para  $C_{18}H_{23}N_5O_2 \cdot H_2O$ .

55

Calculado (%): C, 60,15; H, 7,01; N, 19,48.

Hallado (%): C, 60,24; H, 7,28; N, 19,49.

### Ejemplo 66

60

#### Compuesto 68

Se obtuvo el compuesto 68 a partir 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 68a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y (S)-terc-leucinol de la misma manera que el ejemplo 1.

65

Rendimiento: 63%.

## ES 2 284 256 T3

Punto de fusión: 185-186°C (acetato de etilo/hexano).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25}$  -13,68° {c 1,01, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,09 (s, 9H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,09-4,32 (m, 5H), 11,8 (sa, 1H), 13,9 (sa, 1H).

IR (KBr): 1714, 1685, 1413 cm<sup>-1</sup>.

FAB-EM: m/e 371 (M<sup>+</sup>+1).

### Ejemplo 67

#### Compuesto 69

Se obtuvo el compuesto 69 a partir del compuesto 41a y (S)-valinol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 156-157°C (dioxano/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25}$  -44,14° {c 1,01, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,06 (d, 3H, J=6,9 Hz), 1,15 (d, 3H, J=6,6 Hz), 1,42 (d, 6H, J=6,9 Hz), 1,64 1,86 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 3,17 (quin, 1H, J=6,9 Hz), 4,01 (dd, 1H, J=11,1, 7,1 Hz), 4,08-4,22 (m, 3H), 4,33 (dd, 1H, J=11,1, 10,1 Hz), 11,5 (sa, 1H), 13,6 (sa, 1H).

IR (KBr): 1712, 1687, 1592 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 304 (M<sup>+</sup>).

Análisis elemental: para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O·HCl.

Calculado (%): C, 56,54; H, 7,71; N, 20,61.

Hallado (%): C, 56,69; H, 7,95; N, 20,61.

### Ejemplo 68

#### Compuesto 70

Se convirtió el clorhidrato del éster metílico de 3-cianofenilalanina descrito en el documento DE 19544687 en un aminoalcohol mediante un método conocido [Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 13 (8), pág. 995, 1965]. Usando este compuesto y el compuesto 6a, se obtuvo el compuesto 70 de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 58%.

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,63-1,94 (m, 10H), 2,80 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, J=13,5, 5,3 Hz), 3,04 (dd, 1H, J=13,5, 8,9 Hz), 3,80 (dd, 1H, J=11,2, 6,3 Hz), 4,00 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,10 (t, 1H, J=11,2 Hz), 4,37 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J=6,9 Hz), 7,57 (s, 1H).

### Ejemplo 69

#### Compuesto 71

Se obtuvo el compuesto 71 a partir de 8-ciclopentil-3-etil-6-metiltio-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 71a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 44%.

Punto de fusión: 168-169°C (dioxano/éter).

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{25}$  -30,40° {c 1,02, CHCl<sub>3</sub>, >99,5% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol]}.

## ES 2 284 256 T3

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (t, 3H,  $J=7,1$  Hz), 1,70-2,23 (m, 8H), 2,99 (dd, 1H,  $J=14,0, 7,6$  Hz), 3,23 (dd, 1H,  $J=14,0, 4,6$  Hz), 3,21-3,31 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H,  $J=12,2, 6,6$  Hz), 4,13-4,25 (m, 3H), 4,65-4,80 (m, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 11,4 (sa, 1H), 13,7 (sa, 1H).

5 IR (KBr): 1720, 1712, 1679, 1591  $\text{cm}^{-1}$ .

FAB-EM:  $m/e$  364 ( $\text{M}^++1$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ .

10

Calculado (%): C, 62,50; H, 6,59; N, 17,36.

Hallado (%): C, 62,65; H, 6,67; N, 17,36.

15 Ejemplo 70

### Compuesto 72

20 De la misma manera que el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 72 a partir de (R)-fenilalaninol y 8-ciclopentil-3-ciclopropilmetil-6-metiltio-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 72a), que se obtuvo mediante un método conocido (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993) usando un compuesto conocido, 5,6-diamino-1-ciclopropilmetil-2,4-pirimidindiona, descrita en el documento EP-A-386683, y (R)-fenilalaninol.

Rendimiento: 56%.

25

$^1\text{H}$  RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,44-0,56 (m, 4H), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,70-2,19 (m, 8H), 2,96 (dd, 1H,  $J=13,7, 7,8$  Hz), 3,16-3,31 (m, 2H), 3,97 (d, 2H,  $J=7,3$  Hz), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,16 (t, 1H,  $J=10,7$  Hz), 4,50-4,68 (m, 1H), 7,23-7,45 (m, 5H), 9,60 (sa, 1H).

30

FAB-EM:  $m/e$  390 ( $\text{M}^++1$ ).

Ejemplo 71

### Compuesto 73

35

Se obtuvo el compuesto 73 a partir de 8-ciclopropilmetil-6-metiltio-3-propil-7H-purin-2(3H)-ona (compuesto 73a), que se obtuvo de la misma manera que el ejemplo 40, y (R)-fenilalaninol de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 56%.

40

Punto de fusión: 188-190°C (éter/etanol).

Rotación óptica:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22,0^\circ$  (c 1,03,  $\text{CHCl}_3$ ).

45

$^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,28 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 0,87 (t, 3H,  $J=7,3$  Hz), 1,05 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 2,78 (d, 2H,  $J=6,6$  Hz), 3,01 (dd, 1H,  $J=13,2, 6,3$  Hz), 3,19 (dd, 1H,  $J=13,2, 6,3$  Hz), 3,95 (m, 1H), 3,95 (t, 2H,  $J=6,9$  Hz), 4,20 (t, 1H,  $J=10,9$  Hz), 4,74 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H), 10,7 (sa, 1H), 13,7 (sa, 1H).

IR (puro): 1713, 1682, 1673, 1587  $\text{cm}^{-1}$ .

50

FAB-EM:  $m/e$  364 ( $\text{M}^++1$ ).

Análisis elemental: para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{HCl}$ .

55

Calculado (%): C, 63,07; H, 6,55; N, 17,51.

Hallado (%): C, 63,04; H, 6,85; N, 17,47.

Ejemplo 72

60

### Compuesto 74

Se añadió al compuesto 70 (100 mg, 0,25 mmol) una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml) y metanol 4 mol/l (2 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 6 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 2 mol/l, y después se recogió el precipitado sólido mediante filtración para obtener el compuesto 74 (84 mg, 80%) como un sólido blanco.

65

Rendimiento: 80%.

## ES 2 284 256 T3

Punto de fusión: >300°C

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,84 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,58-1,72 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,07 (q, 1H, J=9,5 Hz), 3,59 (dd, 1H, J=11,3, 7,0 Hz), 3,83 (t, 2H, J=6,5 Hz), 3,92 (t, 1H, J=10,5 Hz), 4,50 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,84 (s, 1H).

IR (puro): 1713, 1674, 1662 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 421 (M<sup>+</sup>).

10

Ejemplo 73

*Compuesto 75*

15 Se convirtió la β,β-dimetilfenilalanina obtenida mediante un método conocido [Acta Pharmaceutica Suecica, vol. 13, pág. 75, 1976] en 2-amino-3-metil-3-fenil-1-butanol mediante un método conocido. Se obtuvo el compuesto 75 a partir de este compuesto y el compuesto 6a, de la misma manera que el ejemplo 1.

Rendimiento: 25%.

20

Punto de fusión: 85-90°C

<sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,68-1,85 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 3,21 (q, 1H, J=7,8 Hz), 3,81 (dd, 1H, J=6,8, 11,9 Hz), 3,88 (t, 1H, J=11,9 Hz), 4,00 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,41 (dd, 1H, J=6,8, 9,5 Hz), 7,16-7,38 (m, 5H).

25

IR (puro): 1716, 1704, 1693, 1660 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 405 (M<sup>+</sup>).

30

Ejemplo 74

*Compuesto 76*

35 Se añadieron a una disolución del compuesto 27 (91,2 mg, 0,176 mmol) en metanol (2,0 ml) Pd(OH)<sub>2</sub> 20%/C (15 mg) y formiato de amonio (90 mg) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró, se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se realizó la cristalización a partir de acetona/éter para obtener el compuesto 76 (41,2 mg, 60%).

40

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 148-151°C (acetona/éter)

45 Pureza óptica: >99% ee [columna CHIRALCEL OD (4,6 x 250 mm), Daicel Chemical Industries, disolvente de elución: etanol].

<sup>1</sup>H RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,63-1,98 (m, 8H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H, J=14,2, 7,6 Hz), 3,07 (dd, 1H, J=13,9, 4,3 Hz), 3,24 (quin, 1H, J=8,2 Hz), 4,03 (dd, 1H, J=11,8, 6,3 Hz), 4,05 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,15 (dd, 1H, J=11,9, 9,9 Hz), 4,60 (m, 1H), 6,77 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,03 (d, 2H, J=8,3 Hz), 8,62 (s, 1H).

50

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1716, 1682, 1581, 1558, 1540, 1385 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 393 (M<sup>+</sup>).

55 Ejemplo 75

*Compuesto 77*

60 A una disolución de 6-metil-3-propil-8-(3-piridil)-7H-purin-2(3H)-ona (15 mg, 50 μmol) obtenida mediante un método conocido (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 36, pág. 2508, 1993) o de la misma manera que el ejemplo 40 en cloroformo o cloroformo/metanol (4/1, 0,20 ml) se añadió una disolución de (R)-fenilalaninol (0,50 mmol/l) en metanol (0,20 ml) y se calentó la mezcla a 80°C con agitación. Tras la eliminación del disolvente, se agitó la mezcla de reacción a 150°C durante 5 horas. Se añadieron al residuo de reacción diclorometano (2,0 ml), piridina (dos gotas) y cloruro de metanosulfonilo (dos gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente de reacción, y se añadieron al residuo agua (1,0 ml) y acetato de etilo (1,0 ml). Se pasó la mezcla a través de una columna de tierra de diatomeas, se lavó la columna con acetato de etilo (6,0 ml), y después se concentraron los eluatos. Se aplicó una disolución del residuo en diclorometano (1,0 ml) a un cartucho de extracción en fase sólida (SCX, 500 mg), y se lavó el cartucho con diclorometano (20 ml) y metanol (3,0 ml). Se eluyó el compuesto 77

65

## ES 2 284 256 T3

con una disolución de amoniaco 2 mol/l en metanol (3 ml) y se concentró el eluato. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 77 (7,6 mg, 39%).

ESI-EM: m/e 387 (M<sup>+</sup>+1).

5

Se obtuvieron los compuestos 78 a 92 de la misma manera que el ejemplo 75.

10

15

20

Se prepararon los aminoalcoholes usados en los ejemplos 84 a 90 (tabla 2) de la siguiente manera. Se añadieron a una disolución de difeniliminoglicina (53,4 mg, 200  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) resina de poliestireno de 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfolina (< 2,3 mmol de base/g, 0,2 g) y un haluro de bencilo sustituido correspondiente (300  $\mu$ mol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo tetrahidrofurano (800 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron al residuo etanol/agua al 50% (600 ml) y una disolución de borohidruro de sodio (76 mg, 2 mmol) en etanol/agua al 50% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadieron al residuo resultante acetato de etilo (3 ml) y agua (0,1 ml), y se pasó la mezcla a través de una columna de tierra de diatomeas. Se aplicó acetato de etilo (3 ml x 2), se concentró el eluato resultante a presión reducida, y se trató el residuo en un cartucho de extracción en fase sólida (SCX, 500 mg) para obtener un fenilalaninol sustituido en un rendimiento apropiado del 82 al 100%.

TABLA 2

25

30

35

40

45

50

55

60

Ejemplo	Haluro de bencilo sustituido	Aminoalcohol
84	Bromuro de 4-terc-butilbencilo	2-amino-3-(4-terc-butilfenil)-1-propanol
85	Bromuro de 2-fenilbencilo	2-amino-3-(2-bifenil)-1-propanol
86	Bromuro de 3-trifluorometilbencilo	2-amino-3-(3-fluorometilfenil)-1-propanol
87	Bromuro de 3-(2-fluorofenoxi)bencilo	2-amino-3-[3-(2-fluorofenoxi)fenil]-1-propanol
88	Cloruro de 3-fenoxibencilo	2-amino-3-(3-(fenoxifenil)-1-propanol
89	Bromuro de 3-trifluorometoxibencilo	2-amino-3-(3-trifluorometoxifenil)-1-propanol
90	Bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo	2-amino-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol

Ejemplo 76

65

Compuesto 78

EI-EM: m/e 386 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 284 256 T3

Ejemplo 77

*Compuesto 79*

5 ESI-EM: m/e 406 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 78

*Compuesto 80*

10 ESI-EM: m/e 430 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 79

15 *Compuesto 81*

ESI-EM: m/e 387 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 80

20 *Compuesto 82*

ESI-EM: m/e 388 ( $M^+ + 1$ ).

25 Ejemplo 81

*Compuesto 83*

ESI-EM: m/e 392 ( $M^+ + 1$ ).

30

Ejemplo 82

*Compuesto 84*

35 ESI-EM: m/e 350 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 83

*Compuesto 85*

40

ESI-EM: m/e 412 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 84

45 *Compuesto 86*

EI-EM: m/e 433 ( $M^+$ ).

Ejemplo 85

50

*Compuesto 87*

EI-EM: m/e 453 ( $M^+$ ).

55 Ejemplo 86

*Compuesto 88*

EI-EM: m/e 445 ( $M^+$ ).

60

Ejemplo 87

*Compuesto 89*

65 EI-EM: m/e 487 ( $M^+$ ).

## ES 2 284 256 T3

Ejemplo 88

*Compuesto 90*

5 EI-EM: m/e 469 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 89

*Compuesto 91*

10 EI-EM: m/e 461 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 90

15 *Compuesto 92*

EI-EM: m/e 513 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 91

20 *Compuesto 93*

Se obtuvo el compuesto 93 a partir de 2-amino-2-metil-3-fenil-1-propanol, que se obtuvo a partir de  $\alpha$ -metilfenilalanina mediante un método conocido, y el compuesto 6a de la misma manera que el ejemplo 1.

25 Rendimiento: 10%.

Punto de fusión: 130-135°C

30 <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,94 (t, 3H, J=7,3 Hz), 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,68-1,85 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 3,21 (q, 1H, J=7,8 Hz), 3,81 (dd, 1H, J=11,9, 6,8 Hz), 3,88 (t, 1H, J=11,9 Hz), 4,00 (t, 2H, J=7,3 Hz), 4,41 (dd, 1H, J=9,5, 6,8 Hz), 7,16-7,38 (m, 5H).

35 IR (puro): 1695, 1651, 1495 cm<sup>-1</sup>.

EI-EM: m/e 391 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo de prueba 1

40 *Prueba de toxicidad aguda*

Se administró un compuesto de prueba por vía oral a ratones dd macho (peso corporal: 20  $\pm$  1 g, n=3). Se midió la tasa de mortalidad tras siete días para determinar la dosis mínima letal (DML). Como resultado, la DML del compuesto 16 no fue inferior a 300 mg/kg (ratones, po), lo que reveló la seguridad del medicamento de la presente invención.

45 Ejemplo de prueba 2

*Acción potenciadora de la secreción de insulina en células  $\beta$  cultivadas*

50 Las células  $\beta$  pancreáticas establecidas, células MIN6, notificadas por Miyazaki *et al.* (Endocrinology, vol. 127, págs. 126-131, 1990) muestran un contenido de insulina y una cantidad de secreción de insulina por estimulación con glucosa similar a la de las células  $\beta$  pancreáticas en organismos vivos y conservan bien las características de las células  $\beta$  pancreáticas en organismos vivos desde un punto de vista que muestra un aumento de la secreción de insulina de forma dependiente de la concentración de glucosa (la referencia anterior e Ishihara *et al.*, Diabetology, vol. 36, págs. 1139-1145, 1993). Además, se potencia la secreción de insulina de las células MIN6 en respuesta a los agentes de sulfonilurea tales como glibenclamida, que se usan como un medicamento para el tratamiento de la diabetes (Beng *et al.*, Cellular Signalling, vol. 5, págs. 777-786, 1993).

60 Se realizaron los cultivos de células MIN6 y la prueba de secreción de insulina utilizando las células MIN6 básicamente según los métodos descritos en la bibliografía (Ishihara *et al.*, Diabetology, vol. 36, págs. 1139-1145, 1993). Se determinó el efecto de un compuesto sobre la secreción de insulina en presencia de glucosa 14,5 mM midiendo las cantidades de insulina en los sobrenadantes del cultivo celular recogidos de la siguiente manera. Se lavaron dos veces las células MIN6 cultivadas en una placa de 24 pocillos usando 1 ml de tampón A (cloruro de sodio 119 mM, cloruro de potasio 4,74 mM, cloruro de calcio 2,54 mM, sulfato de magnesio 1,19 mM, dihidrogenofosfato de potasio 1,19 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, pH 7,3) que contiene glucosa 2 mM, y después se incubaron en 1 ml de tampón A que contiene glucosa 2 mM a 37°C durante 45 minutos. Tras la incubación, se cambió el sobrenadante del cultivo a tampón A (0,9 ml) que contiene un compuesto de prueba a diversas concentraciones y glucosa 2 mM, y se incubaron adicionalmente las células a 37°C durante 15

## ES 2 284 256 T3

minutos. Se estimularon las células MIN6 con glucosa mediante la adición de tampón A (0,1 ml) que contiene glucosa 127 mM al cultivo (concentración final de glucosa: 14,5 mM). Tras la estimulación, se incubaron adicionalmente las células a 37°C durante 45 minutos, y después se recogió el sobrenadante del cultivo.

5 Por separado, se determinó el efecto de un compuesto sobre la secreción de insulina en presencia de glucosa 5 mM midiendo las cantidades de insulina en los sobrenadantes de los cultivos celulares recogidos de la siguiente manera. Se lavaron dos veces las células MIN6 cultivadas en placas de 24 pocillos usando 1 ml de tampón A que contiene glucosa 5 mM, y después se cambió el sobrenadante del cultivo a tampón A (0,9 ml) que contiene un compuesto de prueba a  
10 diversas concentraciones y glucosa 5 mM. Después, se incubaron las células a 37°C durante 45 minutos (concentración final de glucosa: 5 mM), y se recogió el sobrenadante del cultivo.

Después de diluir el sobrenadante del cultivo con un tampón fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 1%, Tween 20 al 0,1%, etilenediaminatetraacetato de disodio al 0,12% y azida sódica al 0,1%, se cuantificó la insulina reactiva a anticuerpos secretada al sobrenadante del cultivo mediante inmunoensayo enzimático o radioinmunoanálisis.  
15 Se indicó el nivel de insulina como la cantidad de insulina humana (ng/ml). Los resultados se indican como promedios (prom) de 3 a 4 muestras con valores de error estándar (ee).

TABLA 3

En presencia de 14,5 mM de glucosa

Concentración de fármaco ( $\mu$ M)	N° de compuesto	Cantidad de insulina secretada (ng/ml)	
		Prom	ee
0		148,4	4,8
1,0	12	227,8	3,9
1,0	16	229,5	14,3
1,0	18	181,9	1,4
1,0	19	223,8	3,1
1,0	20	235,9	2,9
1,0	23	249,9	21,3
1,0	31	220,5	2,5
1,0	35	232,4	10,6
1,0	37	202,8	8,0
1,0	43	199,1	3,6
1,0	50	209,5	1,5
1,0	54	216,1	6,6
1,0	65	207,8	2,4
1,0	AY4166	195,1	4,3
0,1	Glibenclamida	177,8	3,3

60 Tal como se muestra en la tabla 3, se demostró que los compuestos de la presente invención tenían acción potenciadora de la secreción de insulina. Mientras que, en presencia de glucosa a una concentración baja (5 mM), estos compuestos no mostraron una marcada acción potenciadora de la secreción incluso a concentraciones 10 veces superiores. La glibenclamida (Pharmacotherapy, vol. 5, pág. 43, 1985) y documento AY-4166 (Yakuri To Rinsho [Pharmacology and Clinic], vol. 7, pág. 121, 1997) usadas como controles para la comparación mostraron una marcada acción  
65 potenciadora de la secreción incluso a una baja concentración de glucosa.

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo de prueba 3

#### *Acción potenciadora de la secreción de insulina (carga de glucosa)*

5 Se anestesiaron ratas Wistar macho (peso corporal: aproximadamente 250 g) sometidas a ayuno durante 18 horas mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg), y se fijaron en posición dorsal. Se insertaron cánulas en la arteria carótida común derecha para la recogida de sangre y en la vena femoral izquierda para la administración de fármaco y de glucosa, respectivamente. A estas ratas se les administró 500 U/kg de heparina por vía intravenosa para evitar la coagulación sanguínea. Tras recoger aproximadamente 0,2 ml de sangre, se administró un fármaco por vía intravenosa. Dos minutos después de la administración del fármaco, se recogió sangre, y se administró glucosa (10 mg/kg) inmediatamente por vía intravenosa. Después, se recogió sangre cada 20 segundos durante 2 minutos. Se midió mediante radioinmunoanálisis la concentración de insulina en plasma obtenido por centrifugación. A partir de la concentración de insulina que aumentó tras la carga de glucosa, se calculó su área y se consideró la cantidad de insulina secretada. Se indicó el nivel de insulina como la cantidad de insulina de rata (ng/ml). Los resultados se muestran en la tabla 4. Tal como se muestra claramente en la tabla 4, los compuestos de la presente invención mostraron una acción potenciadora de la secreción de insulina significativa tras la carga de glucosa (estado hiperglucémico). Por otro lado, no mostraron acción potenciadora de la secreción a concentración baja de glucosa (estado normal).

20

(Tabla pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabla 4  
Área de insulina plasmática (ng·seg/ml)

Compuesto de prueba	Control		Grupo de administración de compuesto de prueba			Diferencia significativa
	n	Área	Dosis (mg/kg, iv)	n	Área	
16	6	7,02 ± 0,97	3	6	17,28 ± 1,35	246 ± 19 ***
19	6	4,61 ± 3,17	1	6	13,41 ± 1,95	291 ± 42 *
35	6	8,83 ± 2,17	1	6	15,69 ± 2,04	178 ± 23 *
23	6	5,19 ± 0,40	1	6	11,85 ± 2,58	228 ± 50 *
31	6	5,19 ± 0,40	1	6	9,00 ± 0,84	173 ± 16 **

Diferencia significativa: \* P < 0,05, \*\* P < 0,01, \*\*\* P < 0,001 (prueba de la t de Student c prueba de Aspin-Welch)

## ES 2 284 256 T3

### Ejemplo de prueba 4

#### *Acción supresora de hiperglucemia tras carga de glucosa*

5 Se anestesiaron ratas Wistar macho (peso corporal: aproximadamente 250 g) mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg), y se fijó una cánula en la arteria carótida común izquierda. Estas ratas se usaron para el experimento tras someterlas a ayuno durante 18 horas. Se administró un compuesto de prueba por vía oral 1 hora antes de la administración oral de glucosa (2 g/kg). Se recogió sangre venosa de la yugular antes de la administración del compuesto de prueba, antes de la carga de glucosa, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la  
10 carga de glucosa, y se midió la concentración de glucosa en plasma (método enzimático). Se indicó el nivel de insulina como la cantidad de insulina de rata (ng/ml). Los resultados se muestran en la tabla 5. Tal como se muestra claramente en la tabla 5, el compuesto de la presente invención mostró una acción supresora de la hiperglucemia tras carga de glucosa (estado hiperglucémico). Por otro lado, no mostraron acción hipoglucémica en estado normal.

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 5  
Concentración de glucosa en plasma (mg/dl)

Compuesto de prueba	Dosis (mg/kg, po)	n	-1 minuto	0 minutos	5 minutos	10 minutos
Control	-	5	114 ± 5.0	116 ± 7.8	152 ± 6.9	204 ± 10.7
Compuesto 16	30	5	114 ± 4.5	102 ± 4.6	147 ± 5.7	183 ± 9.1

Compuesto de prueba	Dosis (mg/kg, po)	n	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Control	-	5	231 ± 11.8	201 ± 12.5	189 ± 9.9	189 ± 3.2
Compuesto 16	30	5	186 ± 8.7*	167 ± 3.3*	165 ± 4.8	178 ± 4.7

Diferencia significativa: \* P < 0.05 (prueba de la t de Student o prueba de Aspin-Welch)

**Aplicabilidad industrial**

5 El medicamento de la presente invención tiene una acción potenciadora de la secreción de insulina y una acción hipoglucémica. En particular, el medicamento se caracteriza por tener una acción hipoglucémica superior en un estado hiperglucémico, mientras que no tiene acción hipoglucémica a un nivel normal de glucosa en sangre. Por tanto, el medicamento de la presente invención es extremadamente útil para realizar de forma segura y eficaz el tratamiento terapéutico de la diabetes y el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de complicaciones de la diabetes.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

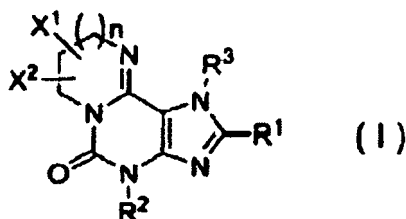
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (I)



[en el que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido, o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido o no sustituido, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido, o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido o no sustituido, y el símbolo "n" representa 0;

en el que el/los sustituyente(s) en el grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido, el grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido y el grupo heterocíclico aromático sustituido pueden ser iguales o diferentes, y de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo aralquioxilo C<sub>7-15</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alcocarbonilo C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquiltio C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanofilo C<sub>2-11</sub> que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) A independientemente, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo amino mono- o di-sustituido con alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo ciano, un grupo metilendioxilo, un grupo etilendioxilo;

en el que el/los sustituyente(s) A se selecciona/n del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo éster alquílico C<sub>1-10</sub> derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfona, un grupo éster aralquílico C<sub>7-15</sub> derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfona, un grupo éster arílico C<sub>6-14</sub> derivado de un grupo carboxilo, un grupo sulfo o un grupo fosfona] o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para una fabricación de un agente terapéutico para la diabetes.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido o no sustituido, X<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido, y X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo ciclo-butilo, un grupo ciclo-pentilo, un grupo ciclo-hexilo, un grupo ciclo-propilmetilo, un grupo ciclo-pentilmetilo, un grupo isopropilo, o un grupo terc-butilo, R<sup>2</sup> representa un grupo n-propilo o un grupo etilo, X<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> o un grupo aralquilo C<sub>7-15</sub> sustituido o no sustituido, y X<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno.

4. Uso del compuesto representado por la fórmula general (I) según la reivindicación 1, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para una fabricación del agente profiláctico y/o terapéutico para una complicación de la diabetes.

5. Uso del compuesto representado por la fórmula general (I) según la reivindicación 1, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para una fabricación de un agente hipoglucémico.

6. Uso del compuesto representado por la fórmula general (I) según la reivindicación 1, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para una fabricación de un potenciador de la secreción de insulina.