(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 981 773**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
C07D 473/24 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2020 PCT/EP2020/060819**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020 WO20212553**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2020 E 20717066 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3955929**

(54) Título: **Nuevos derivados de pirimidina para la prevención y el tratamiento de la infección, contaminación y ensuciamiento por bacterias Gram-negativas**

(30) Prioridad:

18.04.2019 EP 19170003
26.07.2019 EP 19188639

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2024

(73) Titular/es:

UNIVERSITÉ DE LIÈGE (100.0%)
Place du 20 août 7
4000 Liège, BE

(72) Inventor/es:

LANCELLOTTI, PATRIZIO;
OURY, CÉCILE;
PIROTTE, BERNARD;
MUSUMECI, LUCIA;
JACQUES, NICOLAS y
GOFFIN, ERIC

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Nuevos derivados de pirimidina para la prevención y el tratamiento de la infección, contaminación y ensuciamiento por bacterias Gram-negativas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina para su uso en la prevención y el tratamiento de la infección bacteriana Gram-negativa y a su uso en la inhibición de la formación de biopelículas.

La presente invención proporciona derivados de pirimidina opcionalmente con un isótopo detectable para su uso como radiotrazador en el diagnóstico o pronóstico de infección bacteriana Gram-negativa.

Introducción

Las infecciones causadas por bacterias gran-negativas, bacterias resistentes a antibióticos y bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos han aumentado drásticamente en todo el mundo.

La resistencia a antibióticos es un tema de salud pública con respecto a bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas, pero el problema es más grave para bacterias Gram-negativas ya que, dramáticamente, no se dispone de fármacos activos contra las bacterias Gram-negativas con resistencia a múltiples fármacos (MDR). Esto se debe en parte a que la membrana externa de las bacterias Gram-negativas proporciona una capa adicional de protección sin comprometer un intercambio necesario de moléculas requeridas para mantener la vida de las bacterias. Como se ilustra por Jianguo Li et al (2017, Frontiers in Neuroscience, 11, 73), las bacterias Gram-negativas difieren de las bacterias Gram-positivas con respecto a la estructura de su pared celular. De hecho, como se ilustra en la Figura 1 de la misma (reproducida en la presente memoria como la figura 1), mientras que las bacterias Gram-positivas (2) tienen una envoltura que constituye una membrana citoplasmática o interna y una capa de peptidoglicano, las bacterias Gram-negativas (1) tienen una envoltura que consiste en 3 capas principales. La envoltura Gram-negativa (1) comprende una membrana externa (C) que contiene lipopolisacáridos (LPS), una pared celular de peptidoglicano (A) con cadenas peptídicas, generalmente entrecruzadas y una membrana citoplasmática o interna (B), también denominada proteína integral de la membrana. La estructura de la membrana externa (C) comprende poros (D) denominados porinas que permiten la difusión de moléculas pequeñas hidrófilas a través de la membrana (C).

La membrana externa (C) de las bacterias Gram-negativas (1) sirve como barrera de permeabilidad a los compuestos de toxina, que incluyen antibióticos y moléculas inmunitarias innatas del huésped. Además, da como resultado una diferencia de penetración y retención de agentes químicos tales como antibióticos. Por ejemplo, las bacterias Gram-negativas son naturalmente insensibles a la vancomicina, porque dicho antibiótico no es capaz de penetrar la membrana externa (C). *Klebsiella pneumoniae* presenta una insensibilidad innata frente a la ampicilina y *Pseudomonas aeruginosa* es naturalmente insensible a sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol y trimetoprim. Aparte de la resistencia innata, las bacterias Gram-negativas también pueden volverse resistentes a los antibióticos a través de mutaciones genómicas.

Según la Organización Mundial de la Salud, las bacterias más críticas para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos son bacterias gran-negativas, a saber, *Acinetobacter baumanil* resistente a carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem, y *Enterobacteriaceae* resistente a cefalosporina de 3ª generación *(Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter spp, Serratia spp, Proteus spp, Providentia spp,* y *Morganella spp).*

Los aislados clínicos en los que sólo dos, o menos, antibióticos no relacionados son activos contra la bacteria se denominan comúnmente bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR). Se han observado varios aislados multirresistentes en hospitales. Incluyen *Acinetobacter baumannii* susceptible a dos o menos de meropenem o imipenem, cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam, (tigeciclina), aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim, colistina; *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. y *Citrobacter* spp. que son susceptibles a dos o menos de carbapenem, cefalosporinas de tercera generación, incluyendo con inhibidores de la β-lactamasa, piperacilina/tazobactam, temocilina, tigeciclina, aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim o colistina; *Proteus* spp., *Morganella* spp. y *Providencia* spp. que son resistentes a la cefalosporina de tercera generación, piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos y susceptibles únicamente a los carbapenemos, y las nuevas combinaciones BL/BLI (ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam). Estas *Proteeae* son inherentemente resistentes a tigeciclina y colistina.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente en la técnica de una nueva terapia antibacteriana Gram-negativa.

D2(WO2018046174) divulga derivados de triazolo(4,5-D)-pirimidina con actividad antibacteriana, pero con una estructura de triazolo. No se divulga nada acerca de otra estructura química tal como diazolopirimidinas.

D3 (WO2009/034386) se refiere a derivados de 8-aza-adenina que tienen una estructura diazolo que no porta un grupo fenil ciclopropilo sustituido unido al grupo amino, y no tienen actividad antibacteriana.

D4(WO2019158655) se refiere a una estructura diazolo que lleva un grupo fenil ciclopropilo unido al grupo amino, pero sin actividad antibacteriana contra bacterias gram negativas.

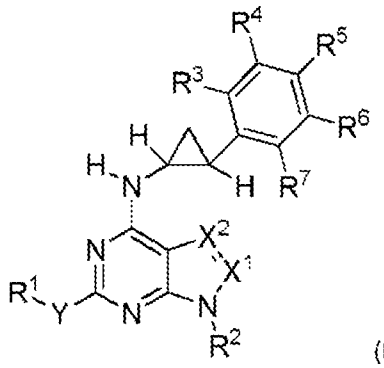
Resumen de la invención

Sorprendentemente, hemos encontrado derivados de pirimidina que poseen actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas cuando se administran junto con un agente de penetración en la membrana y se pueden usar en el tratamiento o prevención de infección bacteriana en un mamífero huésped y en el tratamiento y/o prevención de contaminación y ensuciamiento bacteriano.

Los derivados de pirimidina, opcionalmente con un isótopo detectable, también pueden usarse como radiotrazadores en el diagnóstico o pronóstico de infección bacteriana.

También se encuentra que dichos derivados de pirimidina se pueden usar en un método para controlar el crecimiento de bacterias Gram-negativas en la formación de biopelículas en una etapa temprana, tal como la etapa 1 o 2, o para matar bacterias en todas las etapas de la formación de biopelículas, incluida la última etapa 3, en donde la biopelícula ha alcanzado su etapa de maduración de la formación de la matriz y las bacterias comienzan a desprenderse de la superficie con la consiguiente propagación de las bacterias en otras ubicaciones. En realizaciones preferidas de este uso, los derivados de pirimidina de la invención se usan en combinación con un agente de penetración en la membrana.

En un aspecto, la invención proporciona derivados de pirimidina representados por la fórmula (I)



(I)

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos;

para su uso junto con un agente de penetración en la membrana en un tratamiento o prevención de infección bacteriana Gram-negativa en un mamífero huésped que necesita dicho tratamiento o prevención,

en donde:

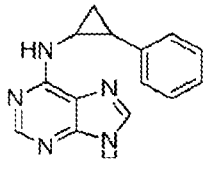
X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan entre CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$.

En realizaciones particulares, R^3 y R^7 son hidrógeno y R^4 y R^5 son independientemente un halógeno. En realizaciones particulares, X^1 es CH o CR^8 y X^2 es N. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina comprende un soporte *N*-(2-fenilciclopropil)-9*H*-purin-6-amina representado por la fórmula (V)



(V).

En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina se selecciona de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c);

9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (6c);

9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c);

9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c);

9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c);

9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c);

9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c);

9-ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

2-(6-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

N-(1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c);

O isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, los derivados de pirimidina se seleccionan de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina es

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c); o un isómero óptico, una mezcla racémica del mismo, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una sal metálica farmacéuticamente aceptable o una sal de amonio alquilada del mismo.

En realizaciones particulares, los derivados de pirimidina se seleccionan de

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c); o

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d).

En realizaciones particulares, X^1 es N y X^2 es CH o CR^8. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina se selecciona de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina se selecciona de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, X^1 y X^2 son CH o CR^8.

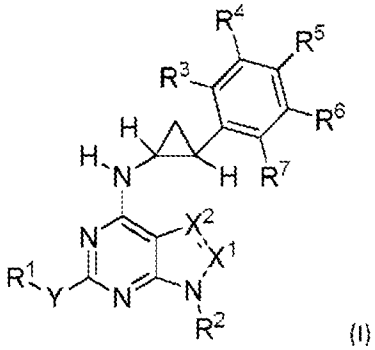
En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina es:

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl);

o un isómero óptico, mezcla racémica del mismo, sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, sal metálica farmacéuticamente aceptable o sal de amonio alquilada del mismo.

En realizaciones particulares, R^3 y R^7 son H y R^4, R^5 es un flúor.

La invención se refiere además al uso de un derivado de pirimidina representado por la fórmula (I)



(I)

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

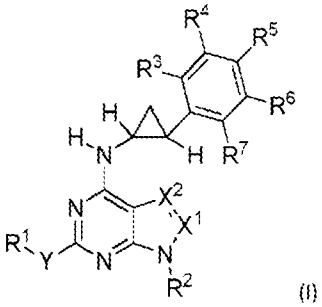
-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

junto con un agente de penetración de membrana ex vivo como inhibidor del crecimiento bacteriano Gram-negativo en la formación de biopelículas en una superficie de un dispositivo médico.

La invención se refiere además a un método para matar o prevenir el crecimiento bacteriano Gram-negativo en la formación de biopelículas que comprende aplicar sobre una superficie de un dispositivo médico una cantidad eficaz de derivados de pirimidina representados por la fórmula (I) junto con un agente de penetración de membrana



(I)

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

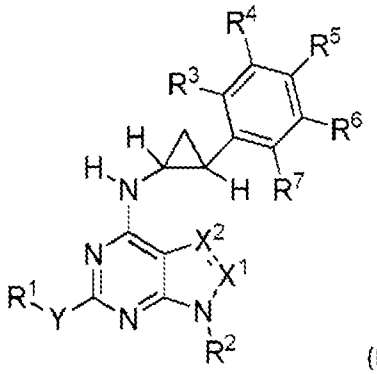
-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, - SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 o -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 o -$SO_2N(R^8)_2$, en donde dicho método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

En realizaciones particulares, el dispositivo médico es un dispositivo cardiovascular.

La invención se refiere además al derivado de pirimidina representado por la fórmula (I)



(I)

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, - SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 o -$SO_2N(R^8)_2$;

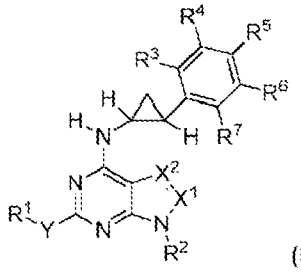
R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 o -$SO_2N(R^8)_2$. que comprende un marcador para su uso junto con un agente de penetración en la membrana en el diagnóstico o pronóstico de una infección bacteriana Gram-negativa.

En realizaciones particulares de las composiciones, usos y métodos descritos en la presente memoria, el agente de penetración en la membrana es el nonapéptido de polimixina B.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de pirimidina de fórmula (I) o isómeros, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo como se proporciona en la presente memoria para su uso en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas gran-negativas. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende además un agente de penetración en la membrana.

Descripción detallada

En un primer aspecto, la invención proporciona nuevos derivados de pirimidina representados por la fórmula (I)



(I)

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos; para su uso en el tratamiento o prevención de infección bacteriana Gram-negativa en un mamífero huésped que necesita dicho tratamiento o prevención;

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, - SO_2NH_2, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$.

En realizaciones particulares, dicho uso es junto con un agente de penetración en la membrana.

Dentro de su alcance, la invención incluye todos los isómeros ópticos de derivados de pirimidina de fórmula (I), algunos de los cuales son ópticamente activos, y también sus mezclas incluyendo mezclas racémicas de los mismos, pero también sus formas polimórficas.

El término "alquilo-C_{1-6}", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

El término "alquenilo-C_{2-6}", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado, lineal o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo y similares.

El término "alquinilo-C_{2-6}", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado, lineal o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como, por ejemplo, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexenilo y similares.

El término "cicloalquilo-C_{3-6}", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de un hidrocarburo cíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, tal como fenilo, antracenilo, naftilo y similares.

El término "alcoxi-C_{1-6}", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sustituyente monovalente lineal o ramificado que comprende un grupo alquilo-C_{1-6} unido por un oxígeno de éter que tiene su enlace de valencia libre del oxígeno de éter y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi.

El término "-CN", como se usa en la presente memoria, se refiere a un triple enlace carbono-nitrógeno.

El término halógeno, como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Las sales aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, o sales de amonio opcionalmente alquiladas, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, trifluoroacético, tricloroacético, oxálico, maleico, pirúvico, malónico, succínico, cítrico, tartárico, fumárico, mandélico, benzoico, cinámico, metanosulfónico, etanosulfónico, pícrico y similares, e incluyen ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), o litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

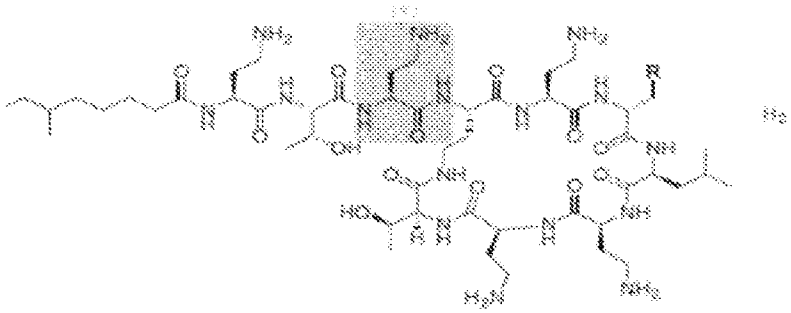
El término profármaco se ha definido en Burger's Medicinal Chemistry and Drug discovery de Burger (5ª edición 1995) como compuestos que experimentan biotransformación antes de mostrar sus efectos farmacológicos. El término profármaco se refiere por lo tanto a un análogo o un derivado de un compuesto de fórmula general (I) que comprende restos biohidrolizables tales como funciones éster biohidrolizables, funciones carbamato biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y similares obtenidos en condiciones biológicas. Los profármacos se pueden preparar usando métodos bien conocidos tales como los descritos en Burgers medicinal chemistry and drug discovery (1995) 172-178, 949-982

(Manfred E. Wolff).

El término "agente de penetración en la membrana", como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula capaz de penetrar a través de la membrana externa de una bacteria Gram-negativa. Es, por ejemplo, una pequeña molécula hidrófila tal como una β-lactama que usa los poros formados por porinas para acceder al interior de las bacterias o una molécula hidrófoba que se difunde a través de la capa de membrana externa.

Los agentes de penetración en la membrana preferidos incluyen, pero no se limitan a, polimixina, derivados de polimixina, aminoglucósidos, macrólidos dibásicos, oligo-acil-lisilos (OAK) o péptidos catiónicos tales como, por ejemplo, lipopéptidos catiónicos ultracortos de dilípido.

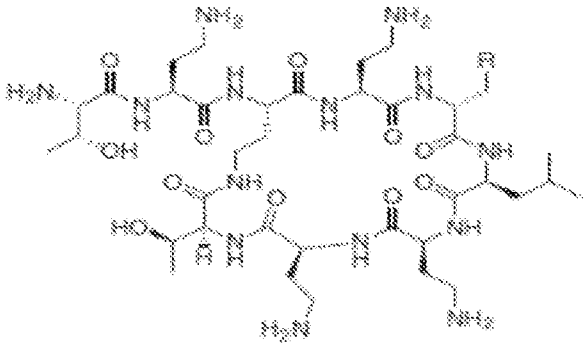
Las polimixinas son, por ejemplo, polimixina B (PMB) y polimixina E (también denominada colistina). Las polimixinas son lipodecapéptidos cíclicos y tienen cinco grupos amino libres (residuos de ácido diaminobutírico) y una cadena lateral de ácido graso C_8-C_9 como se ilustra en la fórmula (VII). Las polimixinas son, por tanto, tanto catiónicas como lipófilas.



R= Ph, polimixina B (1)
R= CH(CH$_3$)$_2$, polimixina E (2)

(VI)

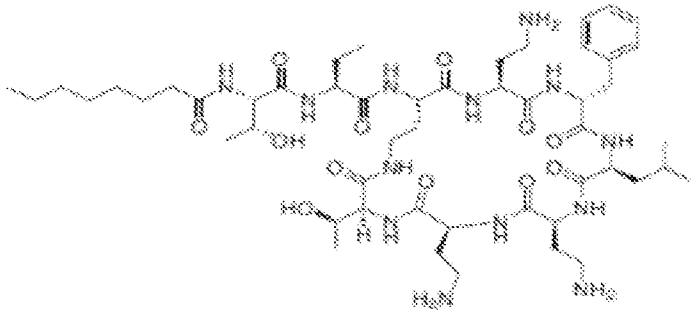
Los derivados de polimixina son, por ejemplo, nonapéptido de polimixina B (PMBN) en donde faltan la cola de acilo graso y el resto de diaminobutirilo (Dab) N-terminal de la polimixina B, como se ilustra en la fórmula (VII):



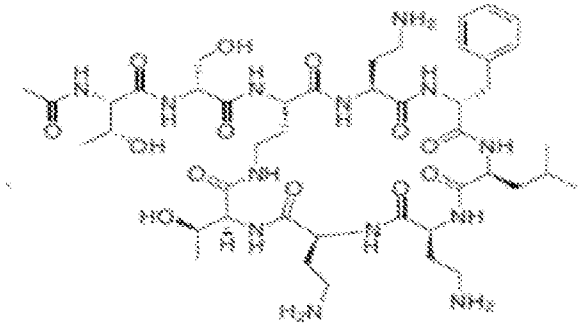
Nonapéptido de polimixina B (3)

(VII);

o derivados de polimixina B en donde un resto DAB (resto diaminobutirilo) de la cadena lineal de polimixina se ha reemplazado por un ácido aminobutírico o serina, como se ilustra en la fórmula (VIII) y en la fórmula (IX), respectivamente:



(VIII)



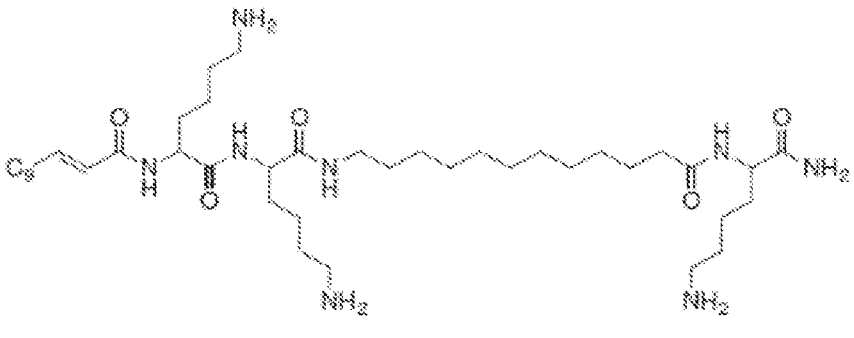
(IX)

Los derivados de polimixina correspondientes a las fórmulas (VIII) y (IX) también se denominan respectivamente SPR7061 y SPR741 en la técnica.

Los aminoglucósidos son glucósidos modificados con amino. Los aminoglucósidos tienen entre 2 y 5 glucósidos sustituidos por un grupo amino. Los aminoglucósidos son, por ejemplo, estreptomicina, kanamicina, tobramicina, gentamicina y similares.

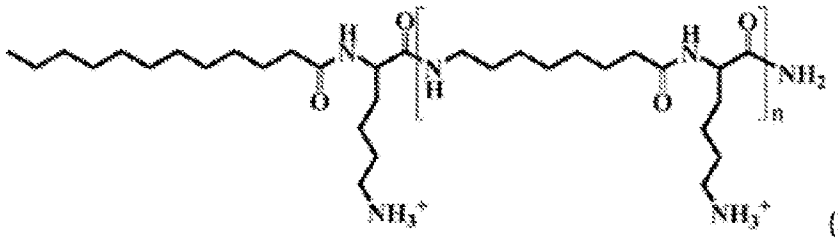
Los macrólidos dibásicos son, por ejemplo, azitromicina, diritromicina y similares.

Los oligo-acil-lisilos (OAK) son péptidos con cadenas de acilo que se alternan con aminoácidos catiónicos, tales como lisina, histidina y arginina; como se ilustra en la fórmula (X).



OAK $C_{12(n-7)}$ X (7) (X)

El oligo-acil-lisilo preferido es $C_{12}K\text{-}7\alpha_8$ en donde α representa aminooctanoillisilos como se ilustra en la fórmula (XI) en donde n es 7:

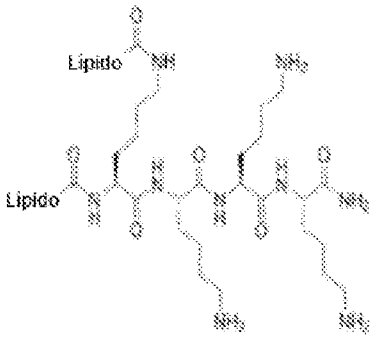


(XI)

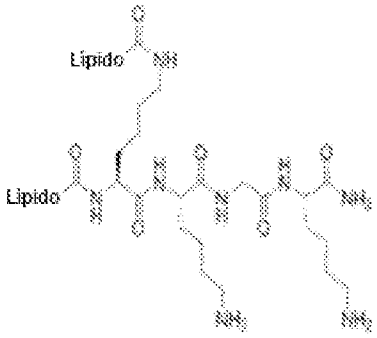
en donde n = 7

Los lipopéptidos catiónicos ultracortos de dilípido son péptidos catiónicos de sólo cuatro aminoácidos con dilípidos alifáticos variables que pueden variar desde siete (C_7) a catorce (C_{14}) carbonos de largo.

Los lipopéptidos catiónicos ultracortos de dilípido preferidos tienen una secuencia corta KKKK y KKGK y se acetilan con un dilípido alifático de 9 carbonos de longitud como se ilustra en las fórmulas (XII) y (XIII).



(XII)



(XIII)

El agente de penetración más preferido es el nonapéptido de polimixina B.

El término "infección bacteriana", como se usa en la presente memoria, se refiere generalmente a la presencia de bacterias Gram-negativas indeseables. En realizaciones particulares, dicha infección no deseada es una invasión de un cuerpo, tejidos corporales o células por bacterias. Sin embargo, se usa en la presente memoria para referirse también al ensuciamiento bacteriano (que se refiere típicamente a la contaminación no deseada en superficies, tal como en biosensores, implantes cardiovasculares, catéteres, lentes de contacto y herramientas quirúrgicas) u otros tipos de contaminación (como en alimentos, piensos y otros productos fluidos).

En el contexto de la presente invención, una infección bacteriana en un ser humano y animal se refiere a una infección bacteriana Gram-negativa tal como, por ejemplo, neumonía, septicemia, endocarditis, meningitis, tracto urinario, gastroenteritis, infecciones de piel y tejidos blandos.

La fuente de la infección bacteriana puede ser diversa, y puede estar causada, por ejemplo, por el uso de implantes de biomateriales.

Por biomateriales, o implante de biomateriales, se hace referencia a todo material extraño implantable para uso clínico en mamíferos huésped tales como para articulaciones protésicas, marcapasos, cardioversores-desfibriladores implantables, catéteres intravasculares o urinarios, endoprótesis incluyendo endoprótesis coronaria, válvulas cardiacas protésicas, bioprótesis, lente intraocular, implantes dentales, implantes mamarios, tubos endotraqueales, tubos de gastrostomía y similares.

Por mamífero huésped, se pretende hacer referencia preferentemente a un ser humano, pero también a un animal que necesita tratamiento o prevención de tratamiento bacteriano.

Por prevención de la infección bacteriana, se pretende hacer referencia a una reducción en el riesgo de adquirir una infección, o reducción o inhibición de la recurrencia de la infección. Por ejemplo, los derivados de pirimidina pueden administrarse junto con un agente de penetración en la membrana como prevención antes de un tratamiento quirúrgico para prevenir la infección.

El término "bacterias Gram-negativas" como se usa en la presente memoria corresponde al término como se conoce en la técnica, es decir, bacterias caracterizadas por una envoltura que consiste en 3 capas principales, es decir, una membrana externa que contiene lipopolisacáridos (LPS), una pared celular de peptidoglicano con cadenas peptídicas que generalmente están entrecruzadas y una membrana citoplasmática o interna, también denominada proteína de membrana integral. En realizaciones particulares, las bacterias gran-negativas son, por ejemplo, *Acinetobacter spp., tales como Acinetobacter baumannii, Bordetella pertussis, Campylobacter spp.; Enterobacteriaceae tales como Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Serratia marcescens, Shigella spp., Yersinia spp.; Haemophilus influenza, Helicobacter pylori, Legionella pneumophila, Neisseria spp., Pseudomonas aeruginosa, Vibrio cholera* y similares.

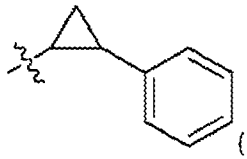
En realizaciones particulares, las "bacterias Gram-negativas" son resistentes a uno o más antibióticos usados comúnmente, incluyendo quinolonas (tales como ciprofloxacina), colistinas (polimixinas), carbapenemos (tales como imipenem, meropenem), cefalosporinas (tales como cefotaxima, ceftazidima) y otros antibióticos β-lactámicos y similares.

Además de los seres humanos, los animales de compañía, tales como gatos, perros y caballos, también pueden colonizarse e infectarse por bacterias Gram-negativas, sin adaptación al huésped, y por tanto pueden actuar como reservorios para infecciones humanas. Las bacterias también pueden desarrollar una resistencia distinta cuando se alojan en animales. El uso de antibióticos en agricultura (por ejemplo, usos inapropiados de antibióticos en animales de alimentación y otros aspectos de agricultura y acuicultura) contribuye a la aparición de bacterias resistentes y su propagación a seres humanos.

En realizaciones particulares, la invención se refiere a derivados de pirimidina que comprenden un grupo imidazolo y que están representados por la fórmula (I) en donde X^1 es CH o CR^8 y X^2 es N; o una sal aceptable del mismo; dichos derivados de pirimidina que comprenden un grupo imidazolo también pueden denominarse derivados de purina.

Sorprendentemente, se ha encontrado que dichos derivados de pirimidina que comprenden un grupo imidazolo exhiben actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas. En realizaciones preferidas, los derivados de pirimidina se administran junto con un agente de penetración en la membrana.

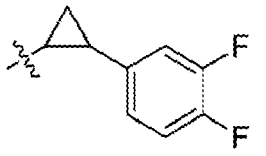
Los derivados de pirimidina preferidos que comprenden un grupo imidazolo comprenden un grupo fenilciclopropilo como se ilustra en la fórmula (IV)



(IV)

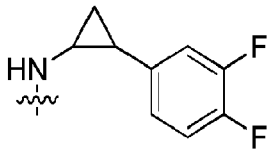
tal como, por ejemplo, 9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c); o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Los derivados de pirimidina más preferidos con un grupo imidazolo comprenden un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilo como se ilustra en la fórmula II



(II)

Los derivados de pirimidina más preferidos con un grupo imidazolo están sustituidos con un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamino como se ilustra, por ejemplo, en la fórmula (III)



(III)

y son, por ejemplo:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**2c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**4c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**5c**);

9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**6c**);

9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**7c**);

9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**8c**);

9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**9c**);

9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**10c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**11c**);

9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**12c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**13c**);

9-ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina **(14c);**

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);

2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (**16c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**.);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (**18c**);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9H-purin-6-amina (**21c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9H-purin-6-amina (**22c**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina **(23t.HCl);**

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (**26c**);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Los derivados de pirimidina más preferidos que comprenden un grupo imidazolo son:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina **(15c);**

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina **(17c);**

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina **(22c);**

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, la invención se refiere a derivados de pirimidina que comprenden un grupo pirazolo y están representados por la fórmula (I) en donde X^1 es N y X^2 es CH o CR^8; o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que dichos derivados de pirimidina que comprenden un grupo pirazolo exhiben actividad antibacteriana Gram-negativa. En realizaciones particulares, los derivados de pirimidina se administran junto con un agente de penetración en la membrana.

Los derivados de pirimidina preferidos que comprenden un grupo pirazolo están sustituidos con un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilo, los derivados de pirimidina más preferidos que comprenden un grupo pirazolo están sustituidos con un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamino como, por ejemplo:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x**HCl) ;

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**29x**HCl) ;

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31x.**HCl) ;

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**32x**HCl) ;

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k**HCl) ;

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**34k**HCl) ;

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Los derivados de pirimidina más preferidos que comprenden un grupo pirazolo son:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina **(28xHCl);**

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33kHCl**);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

En realizaciones particulares, la invención se refiere a derivados de pirimidina que comprenden un grupo pirrolo y están representados por la fórmula (I) en donde X^1 y X^2 son CH o CR^8 o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Sorprendentemente, se encuentra que dichos derivados de pirimidina que comprenden un grupo pirrolo exhiben actividad antibiótica. En realizaciones particulares, los derivados de pirimidina se administran junto con un agente de penetración en la membrana.

Los derivados de pirimidina preferidos que comprenden un grupo pirrolo, comprenden un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilo. Los derivados de pirimidina más preferidos que comprenden un grupo pirrolo, comprenden un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamino.

Los derivados de pirimidina más preferidos que comprenden un grupo pirrolo son

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p**HCl) ;

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

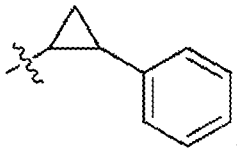
Los derivados de pirimidina preferidos adicionales según la fórmula (I) comprenden al menos un isótopo detectable seleccionado de ^{3}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C ^{13}C, ^{14}C, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{120}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{15}O, y ^{13}N.

Los derivados de pirimidina preferidos adicionales según la fórmula (I) comprenden un isótopo detectable seleccionado de ^{3}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C, ^{14}C y ^{123}I.

Los derivados de pirimidina particularmente preferidos según la fórmula (I) comprenden un isótopo detectable seleccionado de ^{18}F y ^{11}C.

Los derivados de pirimidina particularmente preferidos según la fórmula (I) o una sal de los mismos comprenden el isótopo detectable ^{18}F.

Los derivados de pirimidina preferidos o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas que comprenden al menos un isótopo detectable también comprenden un grupo fenilciclopropilo (IV),



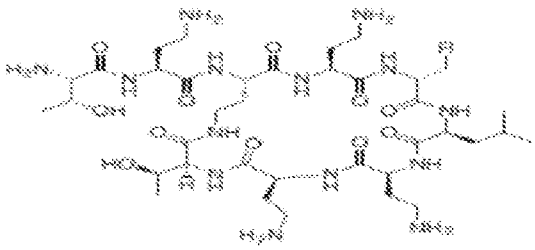
(IV).

Los derivados de pirimidina particularmente preferidos que comprenden al menos un isótopo detectable también comprenden un grupo 3,4-difluorofenilciclopropilo.

En realizaciones particulares, la infección bacteriana es una infección causada por *Enterobacteriaceae,* más particularmente *E. coli.*

En otra realización particular, la infección bacteriana es una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa.*

En realizaciones particulares, el agente de penetración en la membrana es un fármaco. En realizaciones particulares adicionales, el agente de penetración en la membrana es nonapéptido de polimixina B como se ilustra en la fórmula (VI)

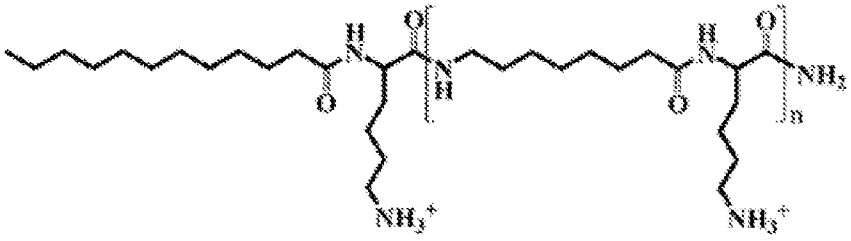


Nonapéptido de polimixina B (3)

(VI)

En otras realizaciones particulares, el agente de penetración en la membrana es un lipopéptido catiónico ultracorto de dilípido de menos de 10 aminoácidos, preferiblemente de 7 aminoácidos unidos a lípidos alifáticos que oscilaban entre 7 (C_7) a 14 (C_{14}) carbonos de longitud.

En otras realizaciones particulares más, el agente de penetración en la membrana es un oligo-acil-lisilo con cadenas de acilo que comprenden entre 8 y 15 carbonos, preferiblemente 12 carbonos de longitud que se alternan con aminoácidos catiónicos tales como, por ejemplo, la secuencia de lisil-lisil-aminododecanoil-lisil-amida. El oligo-acil-lisilo preferido es C_{12} K-7 α_8 como se ilustra en la fórmula (XI) en donde n es igual a 7:



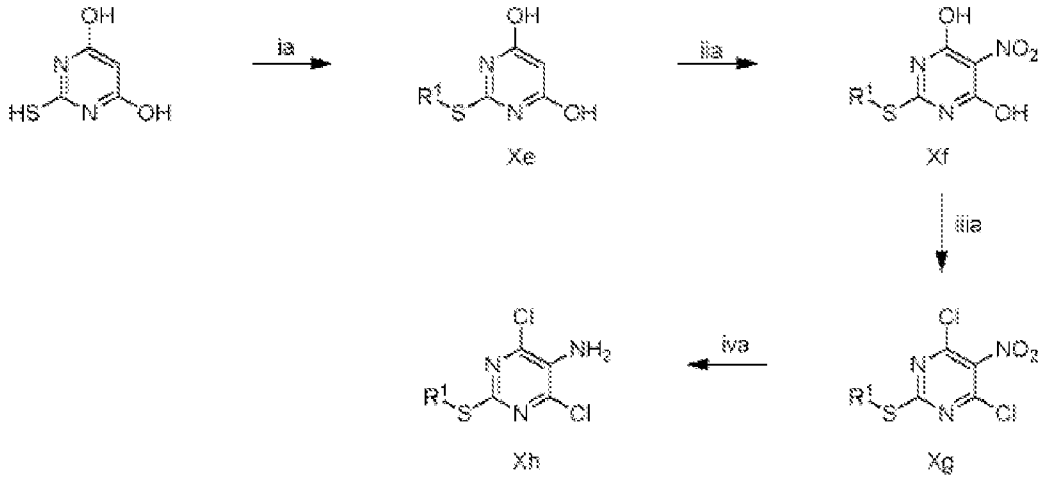
en donde n = 7

Los derivados de pirimidina y sales aceptables de los mismos se preparan según las siguientes rutas químicas:

En realizaciones particulares, los derivados de pirimidina según la fórmula (I) o sales aceptables de los mismos, y que comprenden un grupo imidazolo o correspondientes a derivados de purina se preparan según una ruta química común general que comprende en primer lugar: una preparación de un producto de partida, una 4,6-dihalógenopirimidin-5-amina sustituida en 2 (Xh) tal como, por ejemplo, una 4,6-dicloropirimidin-5-amina sustituida en 2 según el esquema 1, y además hacer reaccionar el producto de partida con reactivos según las siguientes etapas ib a iiib en el esquema 2. La ruta química general es común para el derivado de pirimidina con un grupo imidazolo que tiene -Y- igual a -S- o -O-. La formación de 3 intermedios **Xa, Xb, Xc** en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 como se define en la fórmula (I), se proporcionan sucesivamente a lo largo de las 3 etapas ib a iiib.

Finalmente, el derivado de pirimidina con un grupo imidazolo y que tiene -Y- = -O- se diferencia por una ruta química adicional que permite la conversión del derivado de pirimidina tioéter (en donde Y es S) en un derivado de pirimidina éter (Y = O) correspondiente (esquema 3).

1 Preparación del producto de partida: 4,6-dihalógenopirimidin-5-aminas 2-sustituidas tales como, por ejemplo, *4,6-dicloropirimidin-5-aminas sustituidas en 2* según la siguiente ruta química:



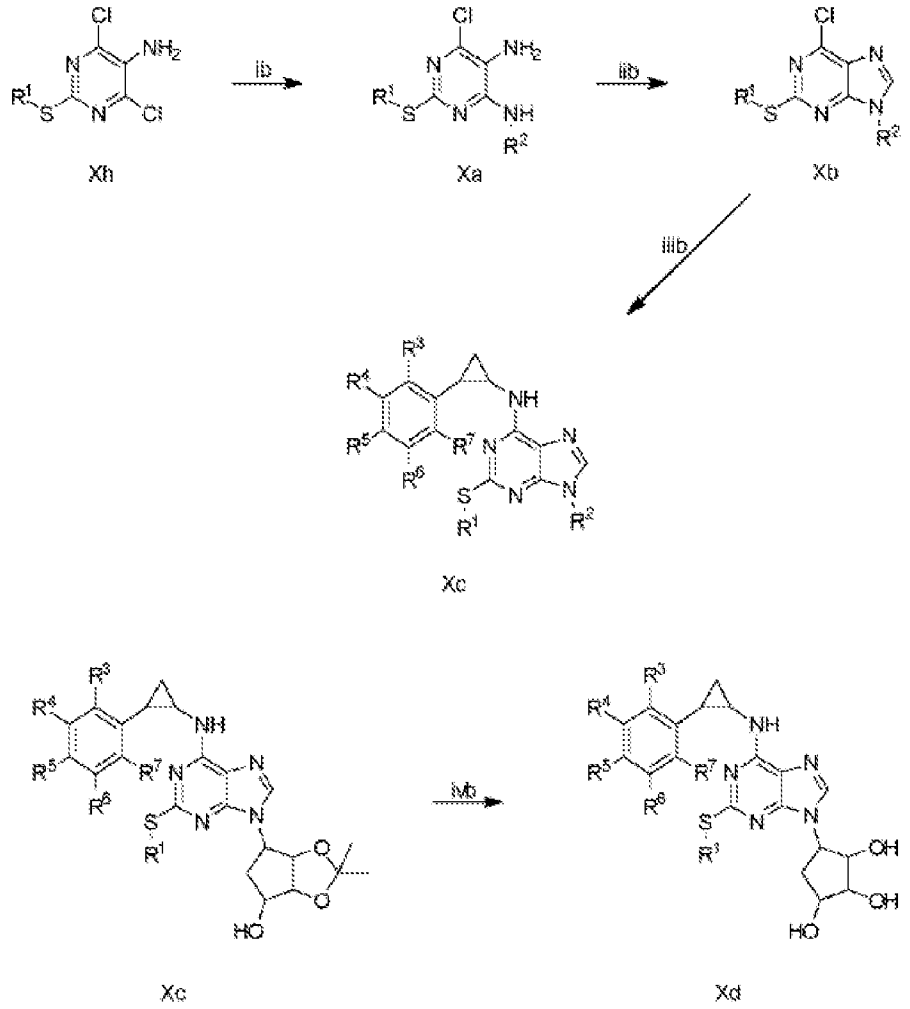
Esquema 1

en donde R^1 se define como anteriormente en la fórmula (I).

Una 4,6-dihalógeno-5-nitropirimidina sustituida en 2 **Xg** tal como, por ejemplo, 4,6-dicloro-5-nitropirimidina sustituida en 2 se obtiene haciendo reaccionar el ácido tiobarbitúrico con el haluro R^1hal en medio alcalino acuoso tal como KOH (etapa ia) a una temperatura entre 20 °C y 100 °C, seguido de una reacción de nitración usando ácido nítrico en presencia de otro ácido tal como ácido acético a baja temperatura que varía de -20 °C a temperatura ambiente (etapa iia) y una sustitución nucleófila aromática a una temperatura variable de -20 °C a 100 °C usando una base orgánica tal como, por ejemplo, dietilamina, 2,6 lutidina o similares, con un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo (etapa iiia).

La 4,6-dihalógeno-5-nitropirimidina sustituida en 2 **Xg** se reduce luego a temperatura ambiente con hierro en medio ácido tal como, por ejemplo, ácido acético para obtener la correspondiente 4,6-dihalógenopirimidin-5-amina sustituida en 2 **Xh** tal como, por ejemplo, 4,6-dicloropirimidin-5-amina sustituida en 2 (etapa iva).

2ª reacción del producto de partida con reactivos según las siguientes etapas ib a ivb



Esquema 2

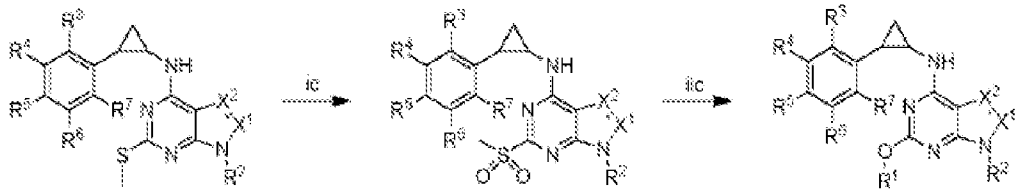
En una primera etapa (ib), 6-halógenopirimidina-4,5-diaminas disustituidas en *N*⁴,2 (**Xa**) tal como, por ejemplo, 6-cloropirimidina-4,5-diaminas disustituidas en *N*⁴,2 se obtienen por reacción de R^2NH_2 con 4,6-dihalógenopirimidin-5-amina sustituida en 2 (**Xh**) tal como, por ejemplo, 4,6-dicloropirimidin-5-amina sustituida en 2 y se lleva a cabo en un alcohol tal como metanol a una temperatura de, por ejemplo, 100 °C.

La primera etapa va seguida de una reacción de cierre del anillo del intermedio **Xa** por medio de un ortoformiato de trialquilo tal como ortoformiato de trietilo llevado a cabo a una temperatura de, por ejemplo, 130 °C, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético (etapa iib) para obtener los intermedios correspondientes 6-halógeno-9*H*-purinas disustituidas en 2,9 (**Xb**) tal como, por ejemplo, 6-cloro-9*H*-purinas disustituidas en 2,9.

En la etapa iiib, las *N*-((R^3-R^7)-fenilo sustituido)ciclopropil-9*H*-purin-6-aminas disustituidas en 2,9 (**Xc**) se obtienen por sustitución nucleófila del átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro del intermedio **Xb** por una fenilciclopropilamina sustituida en (R^3-R^7) a una temperatura de, por ejemplo, 90 °C.

En el caso de un acetónido de un intermedio pentano-1,2,3-triol, la desprotección ocurrió en condiciones hidroalcohólicas ácidas para proporcionar un pentano-1,2,3-triol **Xd** (etapa ivb). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

3° conversión del derivado de tioéter (Y = S) pirimidina en un derivado de pirimidina éter correspondiente (Y = O):

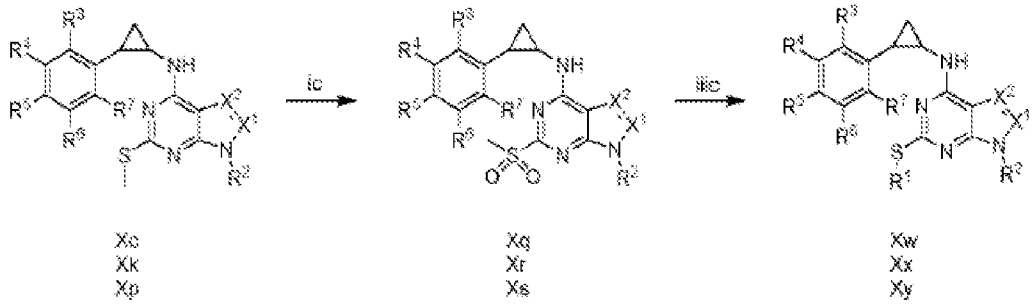


Esquema 3

Los compuestos **Xt**, **Xu** y **Xv** que corresponden a un derivado de pirimidina que comprende respectivamente un grupo imidazolo (**Xt**), un grupo pirazolo (**Xu**) y un grupo pirrolo (**Xv**) pueden obtenerse en dos etapas partiendo del correspondiente compuesto de metiltio **Xc**, **Xk** y **Xp** (esquema 3).

La primera reacción consiste en la oxidación del átomo de azufre de esta función tioéter, que conduce a un grupo metilsulfonilo (etapa ic) llevada a cabo a temperatura ambiente o bajo calentamiento. La sustitución de **Xq, Xr** y **Xs** con un alcoholato dio lugar a los derivados de éter **Xt, Xu** y **Xv** (etapa iic) llevada a cabo a una temperatura entre 10 °C y 80 °C.

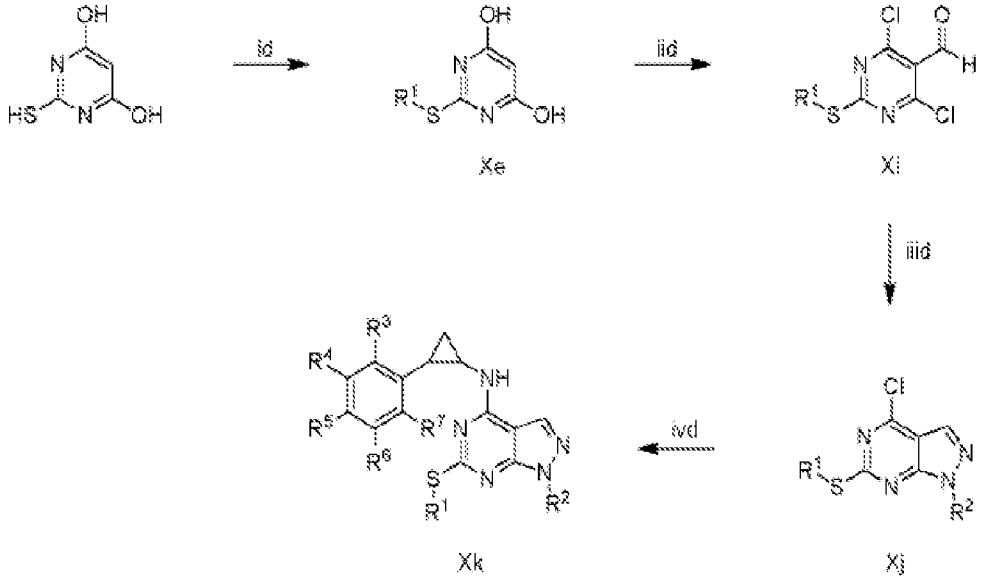
Alternativamente, los compuestos **Xw**, **Xx**, **Xy** que corresponde a derivados de pirimidina de fórmula (I) que comprenden respectivamente un grupo imidazolo, pirazolo o pirrolo y en donde Y es igual a S y R^1 es diferente de $-CH_3$, se pueden obtener según el esquema 3bis. Corresponde a una conversión de derivado de pirimidina sustituido con metilsulfanilo en donde Y es S y R^1 es un grupo metilo en otros derivados de pirimidina sustituidos con alquilsulfanilo correspondientes en donde Y es S y R^1 es diferente de un grupo metilo. La conversión se lleva a cabo en dos etapas. Una primera etapa partiendo de un compuesto metiltio correspondiente **Xc, Xk**, **Xp** es una reacción de oxidación del átomo de azufre de la función tioéter que conduce a un grupo metilsulfonilo (etapa ic) realizada a temperatura ambiente o bajo calentamiento como en el esquema 3.



Esquema 3bis

La segunda etapa (iiic en el esquema 3bis) es una reacción de sustitución del grupo metilsulfonilo en **Xq, Xr, Xs** con un alquiltiol que conduce a los derivados sustituidos con alquilsulfanilo **Xw, Xx, Xy** en donde R^1 es diferente de $-CH_3$. La reacción de sustitución se lleva a cabo a una temperatura entre 10 °C y 100 °C.

En la segunda realización, la preparación del derivado de pirimidina que comprende un grupo pirazolo y representado por la fórmula (I) en donde X^1 es N y X^2 es CH o CR^8; o una sal aceptable de los mismos se preparan generalmente según la siguiente ruta química:



Esquema 4

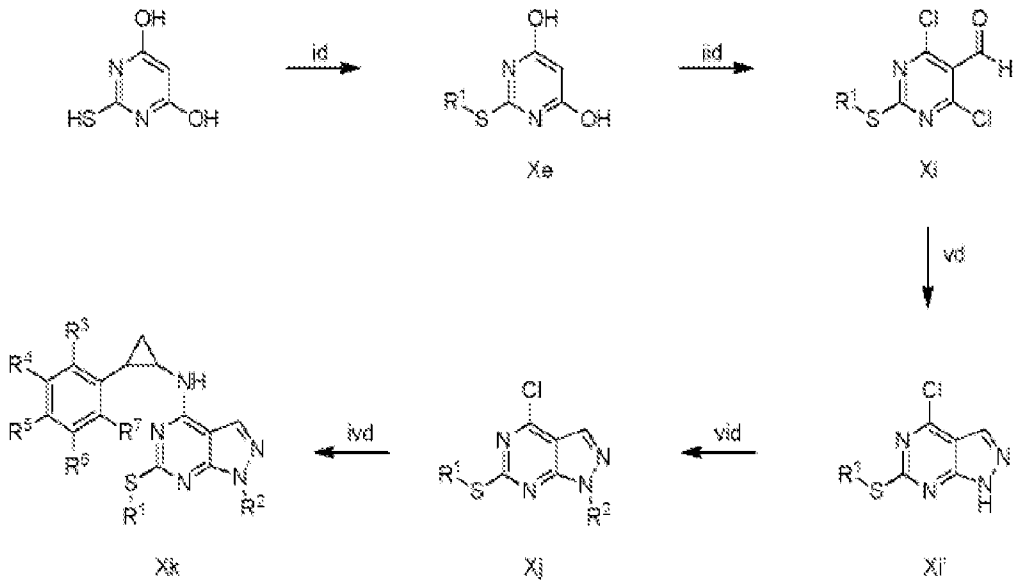
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se definen en la fórmula general (I).

Después de la reacción entre el ácido tiobarbitúrico y R^1-haluro a una temperatura de, por ejemplo, 80 °C (etapa id), la pirimidina 4,6-diol sustituida en 2 **Xe** se hace reaccionar con haluro de fosforilo tal como, por ejemplo, cloruro de fosforilo en presencia de DMF a una temperatura entre 0 °C y 110 °C para obtener el correspondiente 4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído sustituido en 2 **Xi** (etapa iid).

La reacción de cierre del anillo de **Xi** por medio de una hidrazina sustituida proporcionó la correspondiente 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **Xj** a una temperatura entre -80 °C y 20 °C (etapa iiid).

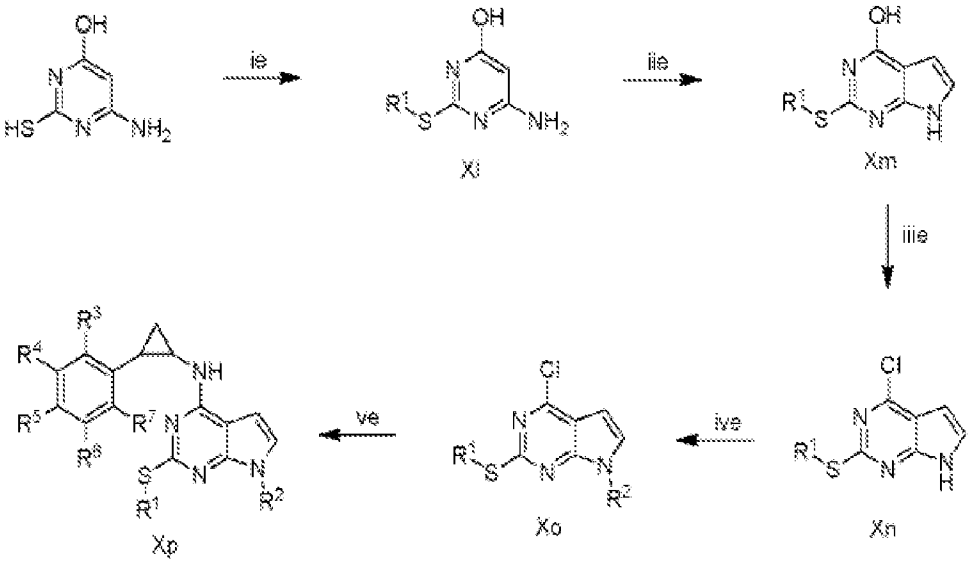
La conversión adicional del derivado tioéter (Y = S) pirimidina en un derivado éter (Y = O) pirimidina correspondiente (**Xu**) puede prepararse según el esquema 3 como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, los derivados de pirimidina de fórmula (I) que comprenden un grupo pirazolo se pueden preparar según el esquema 4bis en donde las etapas (id) y (iid) son idénticas al esquema 4, pero el cierre del anillo de **Xi** se lleva a cabo en la etapa (vd) mediante una hidrazina no sustituida para proporcionar una 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina no alquilada **Xi'** a una temperatura entre -80 °C y 20 °C (etapa vd), seguido en la etapa vid por una N-alquilación para proporcionar **Xj** a una temperatura entre 0 °C y 80 °C.



Esquema 4bis

En la tercera realización, la preparación de los derivados de pirimidina que comprenden un grupo pirrolo y representados por la fórmula (I) en donde X^1 y X^2 son CH o CR^8 o una sal aceptable de los mismos se preparan generalmente según la siguiente ruta química:



Esquema 5

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se definen como se definen en la fórmula (I).

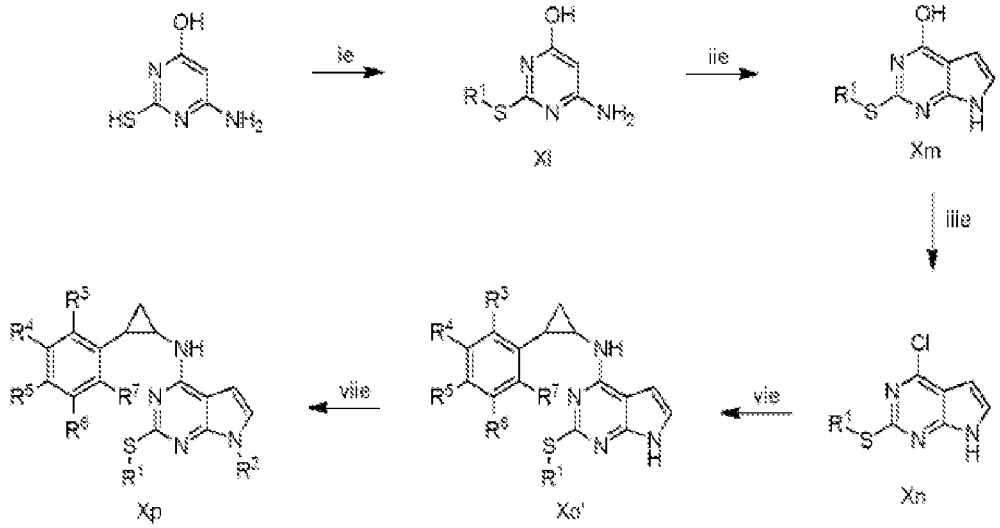
La 6-amino-4-hidroxipirimidina sustituida en 2 **XI** se obtiene haciendo reaccionar 6-amino-2-mercaptopirimidin-4-ol con el R^1-haluro en medio alcalino a una temperatura entre 70 °C y 110 °C (etapa ie).

XI se convierte en la correspondiente 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **Xm** por medio de un halogenoacetaldehído tal como cloroacetaldehído a una temperatura entre 60 °C y 100 °C (etapa iie).

Después se logra una sustitución nucleófila aromática usando haluro de fosforilo tal como, por ejemplo, cloruro de fosforilo a una temperatura entre 0 °C y 110 °C para dar **Xn** (etapa iiie), seguido de una N-alquilación para dar **Xo** (etapa ive) a una temperatura entre 0 °C y 100 °C.

Las *N*-((R^3-R^7)-fenilo sustituido)ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas disustituidas en 2,7 (**Xp**) se obtienen por sustitución nucleófila del átomo de cloro de **Xo** mediante la fenilciclopropilamina apropiada a una temperatura entre 40 °C y 90 °C (etapa ve).

Alternativamente, el derivado de pirimidina que comprende un grupo pirrolo y representado por la fórmula (I) en donde X^1 y X^2 son CH o CR^8 puede proporcionarse según el esquema 5bis, en donde la etapa ie a iiie son idénticas al esquema 5 pero la sustitución nucleófila del átomo de halógeno tal como, por ejemplo, el átomo de cloro en **Xn** se lleva a cabo con una fenilciclopropilamina sustituida en (R^3-R^7) a una temperatura entre 40 °C y 90 °C (etapa vie) para proporcionar **Xo'**, seguido de la N-alquilación con un R^2-haluro a una temperatura entre 0 °C y 100 °C (etapa viie) para proporcionar **Xp**



Esquema 5bis

La conversión adicional del derivado de tioéter (Y = S) pirimidina en un derivado de éter (Y = O) pirimidina correspondiente (**Xv**) se puede realizar según el esquema 3 descrito anteriormente.

Se usan las mismas reacciones para la preparación de derivados de pirimidina representados por la fórmula (I) o una sal aceptable de los mismos que comprende al menos un isótopo detectable, con incorporación del isótopo detectable como la última etapa. Tal incorporación del isótopo detectable o etapa de marcaje es bien conocida por un experto en la técnica y se describe en la técnica, por ejemplo, en Lanström et al Acta.Chem.Scand 1999, 53, 53,651.

En realizaciones particulares, en los usos terapéuticos de la presente invención, los derivados de pirimidina según la invención se administran al paciente durante varios días (especialmente en caso de prevención). Los derivados de pirimidina pueden administrarse solos o como una composición farmacéutica, siendo las dosis no tóxicas inferiores a 3 g al día.

Un aspecto preferido adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo como se describe en la presente memoria para su uso en la prevención o tratamiento de infección bacteriana Gram-negativa.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un polvo seco o una composición líquida que tiene compatibilidad fisiológica. En realizaciones particulares, la composición comprende además un agente de penetración en la membrana. En realizaciones adicionales, las composiciones incluyen, además del derivado de pirimidina y el agente de penetración en la membrana, sustancias auxiliares, conservantes, disolventes y/o agentes moduladores de la viscosidad. Por disolvente, se entiende, por ejemplo, agua, solución salina o cualquier otra solución fisiológica, etanol, glicerol, aceite tal como aceite vegetal o una mezcla de los mismos. Por agente modulador de la viscosidad se hace referencia, por ejemplo, a carboximetilcelulosa.

Los derivados de pirimidina opcionalmente con un agente de penetración en la membrana muestran sus efectos a través de la administración oral, intravenosa, intravascular, intramuscular, parenteral o tópica, y pueden usarse adicionalmente en una composición para administración parenteral, particularmente una composición para inyección o en una composición para administración tópica. También pueden cargarse en nanopartículas para aplicaciones de nanomedicina o PEGilarse para mejorar su biodisponibilidad, particularmente cuando se usan en una composición de aerosol. Una composición de aerosol es, por ejemplo, una solución, una suspensión, una mezcla de polvo micronizado y similares. La composición puede administrarse usando un nebulizador, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco o cualquier dispositivo diseñado para tal administración.

Los ejemplos de composiciones galénicas incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, píldoras, jarabes, mascados, gránulos y similares. Estos pueden producirse mediante una técnica bien conocida y con el uso de aditivos típicos tales como excipientes, lubricantes y aglutinantes.

Las sustancias auxiliares y composiciones farmacéuticas adecuadas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., 1980, Mack Publishing Co., editado por Oslo et al. Típicamente, se usa una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en la composición para hacer que la composición sea isotónica. Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. El pH de la solución es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 y más preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

Otro aspecto más de la divulgación (no forma parte de la invención) es un método de tratamiento o prevención de infección bacteriana Gram-negativa en un mamífero huésped que necesita dicho tratamiento o prevención. El método comprende administrar al huésped una cantidad eficaz de derivado de pirimidina como se define en la fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina de la invención se administra junto con un agente de penetración en la membrana. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina está sustituido con un grupo difluorofenilciclopropilo; tal como, por ejemplo, los seleccionados en el primer aspecto de la invención; y lo más preferiblemente un derivado de pirimidina seleccionado del grupo:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina **(22c);**

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina **(24c);**

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p.HCl**);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Los compuestos según la invención pueden administrarse como el único ingrediente activo o junto, es decir, en una combinación fija o libre, con un agente de penetración en la membrana.

Los compuestos según la invención y un agente de penetración en la membrana pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos según la invención y el agente de penetración en la membrana, y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un derivado de pirimidina de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos, con un agente de penetración en la membrana puede ser en combinación mediante la administración concomitantemente en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

La administración junto con un agente de penetración en la membrana como se usa en la presente memoria incluye la administración en una composición farmacéutica, la administración simultánea de composiciones separadas y la administración separada, por ejemplo, la administración secuencial como se describe en la presente memoria, siempre que asegure en el cuerpo la presencia tanto del derivado de pirimidina como del agente de penetración en la membrana.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de derivados de pirimidina de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos como inhibidor de la formación de biopelículas Gram-negativas en una superficie de un implante de biomaterial en un mamífero huésped.

Más particularmente, la invención proporciona derivados de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos; para su uso en la prevención de una infección o contaminación bacteriana Gram-negativa, en donde dicho derivado de pirimidina se aplica a la superficie de un implante de biomaterial. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina se aplica junto con un agente de penetración en la membrana. En realizaciones particulares, la infección o contaminación es una infección o contaminación relacionada con el implante (es decir, causada por la presencia del implante). De manera similar, la invención proporciona el uso de los derivados de la invención como se describe en la presente memoria para la prevención y el tratamiento de contaminación o ensuciamiento bacteriano, tal como de un implante. Se entenderá que, a lo largo de la descripción, se prevé el uso de los derivados para estos diferentes aspectos in vivo, ex vivo e in vitro.

Los implantes de biomaterial tales como, por ejemplo, marcapasos y cardioversores-desfibriladores implantables [ICD]) pueden infectarse, con una tasa de infecciones que varía del 0,8 al 5,7 por ciento.

La infección puede implicar un bolsillo subcutánea que contiene el implante de biomaterial o segmento subcutáneo de los cables. También pueden producirse infecciones más profundas que implican la porción transvenosa del cable conductor, normalmente con bacteriemia asociada y/o infección endovascular. Esto implica que los pacientes que tienen tales implantes padecen de enfermedades relacionadas con los mismos.

El implante y/o el propio bolsillo pueden ser fuente de infección, normalmente debido a la contaminación en el momento de la implantación, o la infección puede ser secundaria a bacteriemia de una fuente diferente.

La contaminación perioperatoria del bolsillo del marcapasos con la flora de la piel parece ser la fuente más común de infección subcutánea.

Por ejemplo, la endocarditis infecciosa relacionada con implante cardiaco (CDRIE) es una afección potencialmente mortal, con incidencia creciente debido al número creciente de implantaciones (81.000 implantaciones de marcapasos al año en Europa).

El tratamiento exitoso de un implante de biomaterial infectado, independientemente del componente implicado, generalmente requiere la extracción del implante y la administración de antibióticos dirigidos a las bacterias causantes. De manera importante, la terapia médica sola está asociada con una alta mortalidad y riesgo de recurrencia.

La endocarditis de válvula protésica (PVE) es una infección grave con consecuencias potencialmente fatales.

Las bacterias pueden alcanzar la prótesis de válvula por contaminación directa intraoperatoriamente o por medio de diseminación hematógena durante los días y semanas iniciales después de la cirugía. Las bacterias tienen acceso directo a la interfaz prótesis-anillo y al tejido perivalvular a lo largo de las vías de sutura porque el anillo de costura de la válvula, el anillo cardíaco y las suturas de anclaje no se endotelizan temprano después de la implantación de la válvula. Las estructuras de la válvula están recubiertas con proteínas huésped, tales como fibronectina y fibrinógeno, a las que pueden adherirse las bacterias e iniciar la infección.

Las bacterias encontradas más frecuentemente en PVE son *S. aureus* (23 %) y estafilococos negativos para coagulasa (16,9 %), pero *Escherichia coli* se notifica también al 1,3 %.

La infección de la articulación periprotésica (PJI) es otra patogénesis que se produce en el 1 al 2 por ciento de las cirugías de sustitución de la articulación y es una causa principal de fallo de artroplastia.

Las biopelículas juegan un papel importante en la patogénesis de las PJI. Las bacterias dentro de la biopelícula se vuelven resistentes a la terapia; como resultado, la terapia antibacteriana a menudo no tiene éxito a menos que la biopelícula se altere o se retire físicamente mediante desbridamiento quirúrgico.

Las infecciones de las articulaciones protésicas tienen las siguientes características. Las infecciones de inicio temprano se adquieren habitualmente durante la implantación y a menudo se deben a bacterias virulentas o infecciones mixtas. Las infecciones de inicio retardado también se adquieren habitualmente durante la implantación. Según la presentación indolente, las infecciones retardadas son causadas usualmente por bacterias menos virulentas.

La presente invención permite inhibir la infección de la articulación periprotésica (PJI) sin cirugía. En realizaciones particulares, el implante se trata con los derivados de pirimidina de la invención antes de la implantación. Adicional o alternativamente, al paciente se le administran los derivados de pirimidina de la invención antes o después de recibir el implante para prevenir o tratar la infección.

En aspectos adicionales, la invención proporciona el uso de derivados de pirimidina de fórmula (I) o sales de los mismos como inhibidor de la formación de biopelículas Gram-negativas en una superficie, tal como en una superficie de un dispositivo médico.

El término dispositivo médico como se usa en la presente memoria se refiere particularmente a cualquier instrumento, dispositivo de herramienta como, por ejemplo, dispositivo quirúrgico, aguja, tubo, guantes y similares relacionados con la medicina o la práctica de la medicina humana o veterinaria, o destinados a su uso para curar o tratar o prevenir una enfermedad, tal como, por ejemplo, un oxigenador, cámaras de bomba peristáltica, membranas renales y similares; producto médico tal como apósito para heridas, rellenos de tejido blando, rellenos de canal radicular, lente de contacto, bolsa de sangre; pero también biomateriales que necesitan ser estériles para introducirse en el huésped mamífero,

Preferiblemente, los derivados de pirimidina de fórmula (I) o una sal aceptable de los mismos son portadores de un grupo difluorofenilciclopropilo; y son lo más preferentemente

(*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

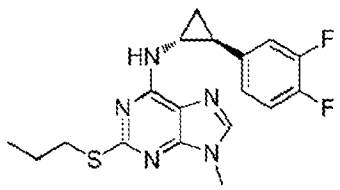
hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p.HCl**);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

El inhibidor más preferido de la biopelícula Gram-negativa sobre una superficie es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**) como se ilustra:



o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo.

Los dispositivos médicos y los implantes de biomaterial son susceptibles a la colonización bacteriana y pueden infectarse respectivamente por una formación de biopelícula bacteriana, ya sea cuando se usan fuera del cuerpo humano o animal o dentro del cuerpo humano o animal.

Para evitar tener que retirar el implante de biomaterial infectado del huésped o para evitar una administración adicional al huésped de una dosis alta de antibióticos para inhibir la infección bacteriana, sorprendentemente se ha descubierto que la aplicación del derivado de pirimidina de fórmula (I) o sales aceptables del mismo, directamente en la superficie del dispositivo médico o del implante de biomaterial, previene la contaminación bacteriana.

Tal aplicación puede llevarse a cabo, mediante diversas técnicas bien conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, sumergiendo la superficie que va a recubrirse o pulverizando la superficie con o bien derivados de pirimidina de fórmula (I) o sales de los mismos o con una composición farmacéutica que comprende derivados de pirimidina de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

Por superficie, se entiende cualquier tipo de superficie tal como una superficie de caucho o de plástico como, por ejemplo, superficie hecha de polietileno, polipropileno, poliuretano, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, politetrafluoroetileno, silicona o similares, o copolímeros, pero también y preferiblemente superficie metálica tal como acero inoxidable, plata, oro, titanio, aleaciones metálicas de carbono pirolítico, y similares. También se puede usar sobre una superficie bioabsorbible o biomaterial, tal como prótesis o dispositivos biológicos que están hechos de material biológico, tal como, por ejemplo, válvula cardíaca porcina o pericardio bovino.

Por inhibición de la biopelícula sobre una superficie, se entiende la inhibición de la formación de la biopelícula bacteriana en todas las etapas de su formación comenzando desde la prevención o inhibición de la adherencia de las bacterias sobre la superficie en la etapa 1, pero también y principalmente una inhibición del crecimiento bacteriano, multiplicación y formación de microcolonias sobre la superficie en la etapa 2. Por inhibición de la biopelícula, se entiende también la inhibición de la matriz en la etapa de maduración 3 y la inhibición de la dispersión bacteriana de la matriz en una etapa de colonización. Por inhibición de la biopelícula, también se quiere decir matar bacterias en todas las etapas de la formación de la biopelícula.

Un aspecto adicional según la invención, es un método para matar o prevenir el crecimiento bacteriano Gram-negativo durante la formación de biopelículas en una superficie.

El método comprende aplicar un derivado de pirimidina de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo sobre una superficie en una etapa de prevención, reduciendo la adherencia y supervivencia de las bacterias sobre el sustrato o en una etapa en la que la biopelícula ya está presente, o incluso en una etapa de maduración con una formación de matriz en donde se establece una arquitectura más compleja de biopelícula que protege las bacterias como barrera frente al agente antibacteriano convencional. En realizaciones particulares, los métodos comprenden aplicar el derivado de pirimidina junto con un agente de penetración en la membrana. La aplicación junto con un agente de penetración en la membrana como se usa en la presente memoria incluye la aplicación como una composición combinada, la aplicación simultánea de composiciones separadas y la aplicación separada siempre que asegure la presencia tanto del derivado de pirimidina como del agente de penetración en la membrana en la superficie durante una cantidad de tiempo dada.

Los factores que hacen que las bacterias sean especialmente adecuadas para sobrevivir sobre diversos biomateriales o dispositivos médicos incluyen la adherencia y la producción de una biopelícula.

Una etapa inicial de la formación de biopelículas es la unión/adherencia a la superficie, que es más fuerte en las condiciones de esfuerzo cortante. Una proteína responsable principalmente de esta adhesión es el polisacárido intercelular adhesina (PIA), que permite que las bacterias se unan entre sí, así como a las superficies, creando la biopelícula. La segunda etapa de formación de biopelículas es el desarrollo de una estructura y ecosistema de comunidad, que da lugar a una biopelícula madura. La etapa final es la separación de la superficie con la consiguiente dispersión en otras ubicaciones. En todas las etapas de la formación de biopelículas está implicado un sistema de percepción de cuórum (QS), que media en la comunicación de célula a célula.

Las bacterias en la biopelícula producen sustancias poliméricas extracelulares (EPS) que consisten principalmente en polisacáridos, ácidos nucleicos (ADN extracelular) y proteínas, que las protegen de amenazas externas, incluyendo componentes del sistema inmunitario y antimicrobianos. Además, las bacterias en la biopelícula tienen un metabolismo disminuido, lo que las hace menos susceptibles a los antibióticos; esto se debe al hecho de que la mayoría de los antimicrobianos requieren un cierto grado de actividad celular con el fin de ser eficaces. Otro factor que refuerza dicha resistencia es la difusión deteriorada de los antibióticos a través de la biopelícula debido a la presencia de la barrera de matriz de EPS.

También se sabía bien que en la biopelícula hay una mayor tasa de intercambio de plásmidos, aumentando las posibilidades de desarrollar resistencia de origen natural e inducida por antimicrobianos.

Las estrategias que se han desarrollado para eliminar biopelículas se dirigen a 3 etapas diferentes en la formación de biopelículas: inhibición de la etapa inicial, es decir, la adhesión de bacterias a superficies; la alteración de la arquitectura de la biopelícula durante el proceso de maduración o etapa 2; la inhibición del sistema QS o etapa 3.

Debido a la alta resistencia de estas biopelículas a los antibióticos, existe una necesidad creciente de control y prevención del crecimiento microbiano y la formación de biopelículas en la etapa 2 para evitar la extracción del implante de biomaterial del huésped junto con un largo tratamiento con antibióticos.

El método para matar bacterias o prevenir el crecimiento bacteriano sobre una superficie se aplica generalmente a un implante de biomaterial o a cualquier dispositivo médico, implantable o no.

Los implantes de biomaterial o dispositivos médicos son preferiblemente material extraño implantable para uso clínico en mamíferos huésped tales como dispositivos protésicos, marcapasos, cardioversores-desfibriladores implantables, catéteres intravasculares, endoprótesis coronaria, válvulas cardíacas, lente intraocular y similares, pero incluyen otros dispositivos médicos no implantables que necesitan ser estériles tales como, por ejemplo, apósitos para heridas, rellenos de tejido blando que contienen anestésicos locales, rellenos de canal radicular con sustancias medicinales auxiliares y similares.

El método para matar bacterias o prevenir el crecimiento bacteriano también podría aplicarse a la superficie de un dispositivo experimental o quirúrgico que necesite dicho tratamiento antibacteriano. Prácticamente, el método puede aplicarse y no se limita a ningún dispositivo, herramienta, instrumento, relacionado con la medicina o la práctica de la medicina humana o veterinaria, o destinado a su uso para curar o tratar o prevenir una enfermedad.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona nuevos derivados de pirimidina de fórmula (I) o una sal de los mismos, que comprenden opcionalmente un marcador detectable, para su uso en el diagnóstico o pronóstico de una infección bacteriana en un mamífero huésped.

El término "marcador detectable" como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier tipo de etiqueta que sea detectable, unido a o incorporado en el derivado de pirimidina y, por tanto, permita la determinación de la presencia del derivado de pirimidina. En realizaciones particulares, el marcador es un isótopo, tal como un radioisótopo que permite el uso del derivado de pirimidina como radiotrazador. Los métodos para incorporar marcadores tales como isótopos en compuestos son conocidos en la técnica. La presencia del marcador permite el uso de los derivados de pirimidina de la invención en el diagnóstico o pronóstico. En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina que comprende un marcador se usa junto con un agente de penetración en la membrana.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los derivados de pirimidina de fórmula (I) o una sal de los mismos, que comprende opcionalmente un marcador detectable, para su uso en el diagnóstico o pronóstico de una infección bacteriana en un mamífero huésped. En realizaciones particulares, la composición comprende además un agente de penetración en la membrana.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los derivados de pirimidina de fórmula (I) o una composición de los mismos, que comprende opcionalmente un átomo de isótopo detectable, pueden usarse para detectar una infección bacteriana en un mamífero huésped; tal como, por ejemplo, para el diagnóstico de endocarditis, una enfermedad desarrollada después de una cirugía de válvula protésica. De hecho, los derivados de pirimidina según la invención o composiciones de los mismos que comprenden un marcador detectable pueden identificar una infección bacteriana Gram-negativa en el huésped y pueden ser absorbidos por una célula bacteriana. Preferiblemente, su uso es en presencia de un agente de penetración en la membrana. Por lo tanto, los derivados de pirimidina o composiciones de los mismos pueden usarse, por ejemplo, como radiotrazador para la imagenología in vivo.

Generalmente, el método de detección usado en el diagnóstico dependerá de la naturaleza del marcador. Por ejemplo, con el fin de imagenología in vivo, el derivado de pirimidina comprenderá un radiotrazador, y el tipo de instrumento de detección dependerá del radiotrazador. Por ejemplo, el derivado de pirimidina que comprende opcionalmente al menos un isótopo detectable según la invención, se puede detectar usando imagenología beta, gamma, positrones o rayos X en donde, por ejemplo, la irradiación beta o gamma se proporciona por el isótopo relevante y se detecta a una longitud de onda apropiada.

El derivado de pirimidina que comprende opcionalmente un isotopo detectable puede usarse, por ejemplo, con imagenología de rayos X, espectroscopía (MRS) o imagenología (MRI) de resonancia magnética, ultrasonografía, tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión única (SPECT).

El derivado de pirimidina detectable puede detectarse a través de un isótopo ^{19}F o ^{13}C o una combinación de los mismos para MRS/MRI mediante técnicas de química orgánica bien conocidas.

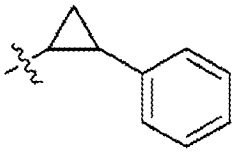
Otro derivado de pirimidina detectable también puede comprender un isótopo seleccionado de ^{19}F, ^{11}C, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{120}I o una combinación de los mismos para técnicas de PET.

Otros derivados de pirimidina detectables comprenden un isótopo seleccionado de ^{18}F o ^{11}C o una combinación de los mismos para la imagenología in vivo de PET como se describe en Bengt Langström en Acta Chemica Scandinavia, 53:651-669 (1999) o el journal of Nuclear Medicine 58(7): 1094-1099(2017) A.M.J.Paans en https://cds.cern.ch/record/1005065/files/p363.pdf

El derivado de pirimidina también puede comprender ^{123}I y ^{131}I para SPECT como se describe por Kulkarni, Int.J.Rad.Appl.& Inst (parteB)18:647(1991).

El derivado de pirimidina también puede ser detectable con tecnecio-99m (^{99m}Tc). La modificación del derivado de pirimidina para introducir un ligando que se une a tales iones metálicos puede ser llevada a cabo por un experto en la técnica. La preparación de derivados detectables de ^{99m}Tc es bien conocida en la técnica (Zhuang en Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24 (1999).

Un derivado de pirimidina preferido de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo; para su uso como radiotrazador, tal como en el diagnóstico o pronóstico de infección bacteriana, comprende un grupo fenil ciclopropilo como se ilustra en la fórmula (IV)



(IV).

Los derivados de pirimidina más preferidos de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos, tales como para su uso como radiotrazador, comprenden un grupo difluorofenilciclopropilo.

Los derivados de pirimidina más preferidos de fórmula (I) o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos; para su uso como radiotrazador comprenden un grupo 3,4 difluorofenilciclopropilo como se ilustra en la fórmula (II).

Por radiotrazador, se entiende un derivado de pirimidina en donde uno o más átomos se reemplazan por un radionúclido o isótopo que se va a usar como trazador para explorar células, tejidos o fluidos de un mamífero huésped e identificar la presencia e importancia de una infección bacteriana en el huésped, por ejemplo, en la superficie de una válvula protésica.

Por radionúclido o isótopo, se entiende, por ejemplo, ^{3}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{120}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{15}O, ^{13}N.

Por radiotrazador, se entiende también un derivado de pirimidina asociado a un agente de contraste tal como, por ejemplo, un agente de contraste de MRI o trazadores de MR para la imagenología por resonancia magnética (MRI); o un agente de contraste utilizado en la imagenología por ultrasonidos potenciada con contraste.

El derivado de pirimidina o la composición del mismo usado como radiotrazador se administra local o sistémicamente por inhalación, ingestión o inyección o a través de un depósito implantado en el huésped mamífero a una dosis que es relevante para un dispositivo de imagenología seleccionado. La administración puede ser oral, parenteral, tópica, rectal, nasal, vaginal.

Por vía parenteral, se entiende por vía subcutánea, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular y similares.

En realizaciones particulares, el derivado de pirimidina se administra junto con un agente de penetración en la membrana. La administración junto con un agente de penetración en la membrana como se usa en la presente memoria puede ser mediante la administración concomitantemente en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una uno de los compuestos siempre que asegure en el cuerpo la presencia tanto del derivado de pirimidina como del agente de penetración en la membrana. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo siempre que asegure en el cuerpo la presencia tanto del derivado de pirimidina como del agente de penetración en la membrana.

Los niveles de dosis de administración al huésped dependen de su edad, peso, salud general, sexo, tiempo de administración, forma de administración y similares y son bien conocidos por un experto en la técnica. Pueden variar entre 0,001 µg/kg/día y 10.000 mg/kg/día según la técnica de imagenología seleccionada.

Se proporciona una imagen resultante in vivo de la infección bacteriana del mamífero huésped, por ejemplo, en la posición de la válvula protésica.

Las aplicaciones adicionales de los derivados de pirimidina de la presente invención incluyen monitorizar la contaminación bacteriana en muestras tales como en muestras biológicas. Las muestras típicas en las que esto es de interés son agua, sangre, carne, etc.

Breve descripción de la figura

La **Figura 1** Ilustra una comparación de la estructura de la pared celular entre la envoltura de bacterias Gram-negativas (1) y bacterias Gram-positivas (2) con una membrana citoplasmática interna similar (B) hecha de porinas (D) y una pared celular de peptidoglicano (A) hecha de cadenas peptídicas generalmente entrecruzadas para ambas clases de bacterias. La bacteria Gram-negativa (1) difiere de la bacteria Gram-positiva (2) en una membrana externa adicional (C) hecha de lipopolisacáridos (LPS) y porinas (D).

La **Figura 2** ilustra el efecto de las moléculas 2329 (purina) y 2666 (pirazolopirimidina) a diferentes concentraciones combinadas con 35 µg/ml de PMBN (representado por P) sobre la formación de biopelículas de *E. coli*.

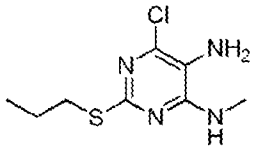
La **Figura 3** ilustra la cinética de inhibición de *E. coli* de una molécula pirazolo (2666) y una purina (2329) en combinación con 50 µg/ml de PMBN (representado por P50) en comparación con ampicilina.

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

1. Preparación de nuevos derivados de pirimidina

Ejemplo 1: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c)

6-Cloro-N^4-metil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**1a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se complementó con una solución de metilamina al 33 % p/p en metanol (0,76 ml, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

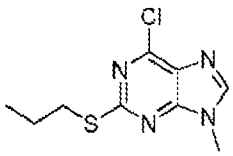
Rendimiento: 96 %.

Punto de fusión: 119-121 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,87 (d, J=4,5 Hz, 3H, $NHC\boldsymbol{H_3}$), 2,96 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,71 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,01 (q, J=4,4 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,6 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 27,8 ($NH\boldsymbol{C}H_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 120,0 (C-5), 137,1 (C-6), 153,2 (C-4), 155,4 (C-2).

6-Cloro-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**1b**)



Una solución de (**1a**) (233,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

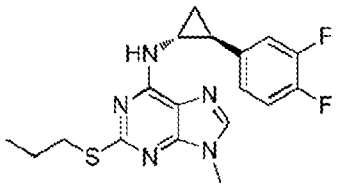
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: 75-78 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,18 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,79 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 8,48 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,9 ($NCH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,7 (C-6), 153,2 (C-4), 163,9 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**)



Una solución de (**1b**) (122,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 42 %.

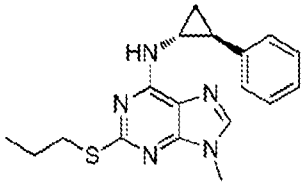
Punto de fusión: 94-96 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,65 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,02 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)$ CHPh), 3,76 (s, 3H, NCH_3), 5,98 (bs, 1H, NH), 6,97 (m, 1H, 6'-H), 7,07 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7,59 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 29,7 (NCH_3), 33,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33,4 ($NHCH(CH_2CHPh)$, 115,5 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,4 (C-5), 122,6 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,5 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,8 (C-4), 154,5 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 2: síntesis de 9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c)

9-Metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**2c**)



Una solución de (**1b**) (122,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropanamina (56,0 mg, 1,1 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 4 h. Después de la destilación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 27 %.

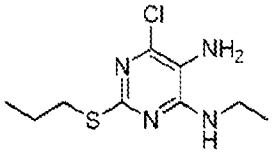
Punto de fusión: 171-172,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,33 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,60 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,13 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2,92 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,06 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,22 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,75 (s, 3H, NCH_3), 5,97 (bs, 1H, NH), 7,19 (m, 3H, 2'-H/4'-H/6'-H), 7,30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7,58 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16,8 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,7 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 29,7 (NCH_3), 33,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33,5 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 117,4 (C-5), 126,0 (C-4'), 126,2 (C-2'/C-6'), 128,3 (C-3'/C-5'), 139,5 (C-8), 140,9 (C-1'), 150,8 (C-4), 154,6 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 3: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c)

6-Cloro-N^4-etil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**3a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en una solución de etilamina 2,0 M en metanol (3,2 ml, 6,4 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

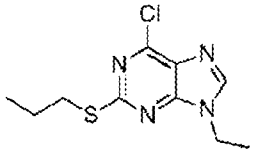
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: 96-98 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,37 (m, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 4,75 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,95 (t, J=4,8 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,3 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 35,7 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,5 (C-4), 155,3 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**3b**)



Una solución de (**3a**) (247,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

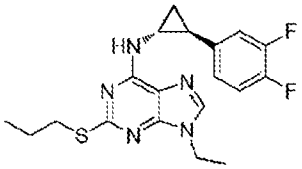
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: 96-97,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,24 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,6 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 39,9 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,8 (C-6), 152,7 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**)



Una solución de (**3b**) (129,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 43 %.

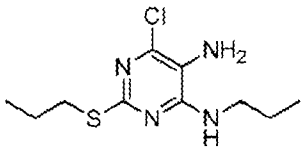
Punto de fusión: 109,5-111,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 5,90 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,5 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 38,7 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 138,5 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,5 (C-6), 165,4 (C-2).

Ejemplo 4: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c)

6-Cloro-N^4-propil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**4a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se complementó con *n*-propilamina (370,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

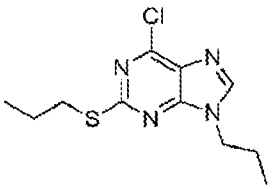
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: 100-102 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H, NHCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,56 (h, J=7,3 Hz, 2H, NHCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,32 (m, 2H, NHC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 4,76 (s, 2H, N***H$_2$***), 6,96 (t, J=4,8 Hz, 1H, N***H***CH$_2$CH$_2$CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 11,5 (NHCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,9 (NHCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 42,7 (NH***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**4b**)



Una solución de (**4a**) (261,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

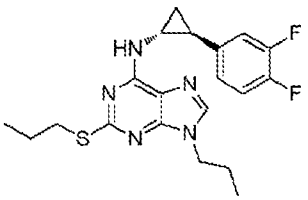
Rendimiento: 94 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,86 (h, J=7,3 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 4,18 (t, J=7,0 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 8,55 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 10,9 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,2 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,3 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 45,3 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 128,0 (C-5), 146,4 (C-8), 148,9 (C-6), 152,9 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**4c**)



Una solución de (**4b**) (136,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 45 %.

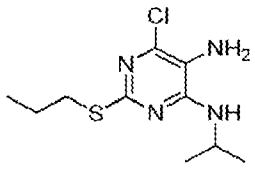
Punto de fusión: 97-99 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 6H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$/$SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,90 (h, J=7,4 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,11 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,09 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 5,86 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 11,2 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,7 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 23,3 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 45,3 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,5 (C-6), 165,4 (C-2).

Ejemplo 5: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c)

6-Cloro-N^4-isopropil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**5a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con isopropilamina (370,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 90 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

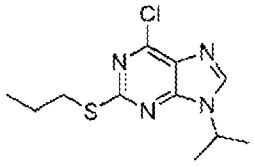
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 81-83 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,19 (d, J=6,5 Hz, 6H, $NHCH(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,16 (m, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 4,81 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,69 (d, J=6,9 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_3)_2$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 42,6 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 119,7 (C-5), 137,3 (C-6), 151,7 (C-4), 155,1 (C-2).

6-Cloro-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**5b**)



Una solución de (**5a**) (261,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

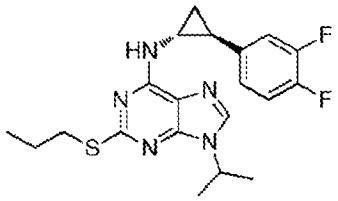
Rendimiento: 37 %.

Punto de fusión: 121-122,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,56 (d, J=6,8 Hz, 6H, $NCH(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,80 (hept, J=6,8 Hz, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 8,62 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,7 ($NCH(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 47,9 ($N\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 128,4 (C-5), 144,7 (C-8), 148,9 (C-6), 152,3 (C-4), 163,5 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**5c**)



Una solución de (**5b**) (136,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 47 %.

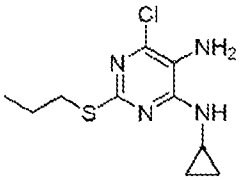
Punto de fusión: 98,5-100,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,31 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,58 (dd, J=6,8 Hz/1,6 Hz, 6H, $NCH(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,04 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,77 (hept, J=6,8 Hz, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 5,95 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,68 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,0 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,6 ($NCH(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 47,0 ($N\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,9 (C-5), 122,8 (C-6'), 136,7 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,0 (C-4), 154,6 (C-6), 165,1 (C-2).

Ejemplo 6: síntesis de 9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (6c)

6-Cloro-N^4-ciclopropil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**6a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con ciclopropilamina (360,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

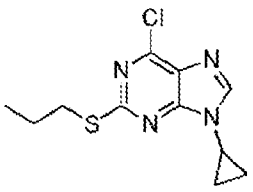
Rendimiento: 92 %.

Punto de fusión: 96-98 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,49 (s, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 0,73 (d, J=5,7 Hz, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 0,95 (t, J=7,1 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,66 (h, J=7,0 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,80 (m, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)_2$), 2,97 (t, J=6,9 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,74 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,09 (s, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_2)_2$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 6,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_2$), 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,1 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)_2$), 32,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 120,0 (C-5), 137,3 (C-6), 153,4 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-ciclopropil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**6b**)



Una solución de (**6a**) (259,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

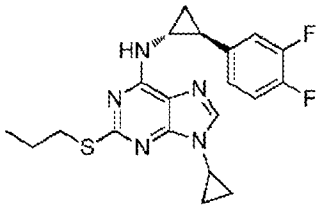
Rendimiento: 58 %.

Punto de fusión: 128,5-130 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,09 (m, 2H, $NCH(CH_2)_2$), 1,16 (m, 2H, $NCH(CH_2)_2$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,55 (m, 1H, $NCH(CH_2)_2$), 8,52 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 5,4 ($NCH(CH_2)_2$), 13,3 ($(SCH)_2CH_2CH_3$), 22,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,6 ($NCH(CH_2)_2$), 32,7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 128,2 (C-5), 146,7 (C-8), 148,8 (C-6), 153,9 (C-4), 163,9 (C-2).

9-Ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**6c**)



Una solución de (**6b**) (135,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 40 %.

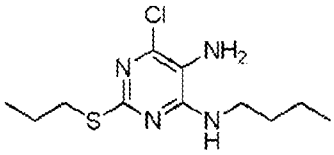
Punto de fusión: 137-139 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,10 (m, 2H, $NCH(CH_2)_2$), 1,13 (m, 2H, $NCH(CH_2)_2$), 1,31 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,38 (tt, J=7,1 Hz/3,9 Hz, 1H, $NCH(CH_2)_2$), 5,88 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 5,9 ($NCH(CH_2)_2$), 13,5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16,1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25,3 ($NCH(CH_2)_2$), 33,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NHCH(CH_2CHPh)$, 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,4 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,4 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 151,6 (C-4), 154,4 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 7: síntesis de 9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c)

N^4-Butil-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**7a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con *n*-butilamina (460,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

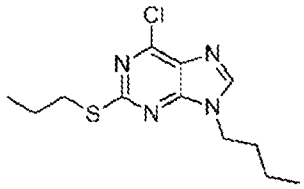
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,35 (h, J=7,4 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,55 (p, J=7,5 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,64 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,95 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,37 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,76 (s, 2H, NH_2), 6,94 (t, J=5,2 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,7 (NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 19,6 (NHCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$*C*H$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 30,8 (NHCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$*C*H$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 40,6 (NH***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$*C*H$_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

9-Butil-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**7b**)



Una solución de (**7a**) (275,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C durante 1 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

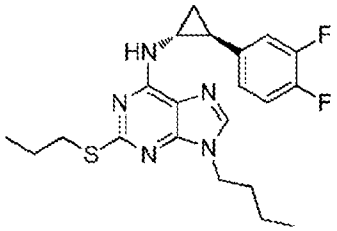
Rendimiento: 72 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,26 (h, J=7,4 Hz, 2H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,83 (p, J=7,2 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 4,22 (t, J=7,1 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,2 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,3 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 19,2 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 30,9 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 43,3 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

9-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**7c**)



Una solución de (**7b**) (143,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 61 %.

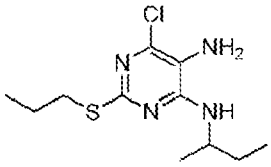
Punto de fusión: 85-87 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,95 (m, 6H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***/SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,33 (m, 4H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_3$/NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 1,68 (h, J = 7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,86 (p, J=7,3 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 2,10 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,13 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,14 (t, J=7,1 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 6,19 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,64 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$/NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 16,0 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 19,8 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,9 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 31,9 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$).), 33,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,4 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 43,5 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 136,5 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,3 (C-6), 165,8 (C-2).

Ejemplo 8: síntesis de 9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c)

N^4-(*sec*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**8a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con *sec*-butilamina (460,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 90 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

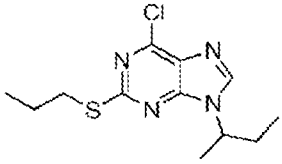
Rendimiento: 81 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3H, NHCH(CH$_3$)CH$_2$C***H*$_3$**), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H, NHCH(C***H*$_3$**)CH$_2$CH$_3$), 1,53 (m, 2H, NHCH(CH$_3$)C***H*$_2$**CH$_3$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 4,01 (hept, J=6,6 Hz, 1H, NHC***H***(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 4,81 (s, 2H, N***H*$_2$**), 6,64 (d, J=7,5 Hz, 1H, N***H***CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 10,5 (NHCH(CH$_3$)CH$_2$***C***H$_3$), 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 19,8 (NHCH(***C***H$_3$)CH$_2$CH$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,6 (NHCH(CH$_3$)***C***H$_2$CH$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 47,9 (NH***C***H(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 119,7 (C-5), 137,3 (C-6), 152,0 (C-4), 155,0 (C-2).

9-(*sec*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**8b**)



Una solución de (**8a**) (275,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a reflujo a una temperatura de 130 °C durante 4 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

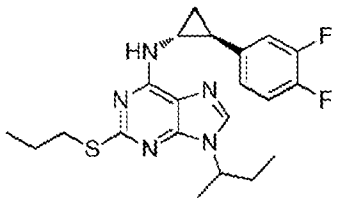
Rendimiento: 39 %.

Punto de fusión: 64-66 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,74 (t, J=7,4 Hz, 3H, NCH(CH$_3$)CH$_2$C***H*$_3$**), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 3H, NCH(C***H*$_3$**)CH$_2$CH$_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 1,95 (m, 2H, NCH(CH$_3$)C***H*$_2$**CH$_3$), 3,15 (m, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 4,57 (m, 1H, NC***H***(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 8,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 10,5 (NCH(CH$_3$)CH$_2$***C***H$_3$), 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 19,8 (NCH(***C***H$_3$)CH$_2$CH$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,3 (NCH(CH$_3$)***C***H$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 53,6 (N***C***H(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 128,2 (C-5), 145,1 (C-8), 149,0 (C-6), 152,5 (C-4), 163,6 (C-2).

9-(*sec*-Butil)-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**8c**)



Una solución de (**8b**) (143,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 4 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 66 %.

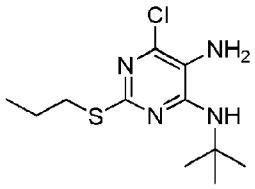
Punto de fusión: 68-71 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,85 (td, J = 7,4 Hz/1,6 Hz, 3H, NCH(CH_3)CH_2C***H*****$_3$**), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H*****$_3$**), 1,33 (m, 2H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 3H, NCH(C***H*****$_3$**)CH_2CH_3), 1,69 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H*****$_2$**CH_3), 1,95 (m, 2H, NCH(CH_3)C***H*****$_2$**CH_3), 2,10 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, SC***H*****$_2$**CH_2CH_3), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,52 (m, 1H, NC***H***(CH_3)CH_2CH_3), 6,12 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,10 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 10,7 (NCH(CH_3)CH_2***C*****H$_3$**), 13,5 (SCH_2CH_2***C*****H$_3$**), 15,9 (NHCH(***C*****H$_2$**)CHPh), 20,6 (NCH(***C*****H$_3$**)CH_2CH_3), 22,9 (SCH_2***C*****H$_2$**CH_3), 25,2 (NHCH(CH_2)***C*****HPh), 29,5 (NCH(CH_3)***C*****H$_2$**CH_3), 33,2 (S***C*****H$_2$**CH_2CH_3), 33,3 (NH***C*****H**(CH$_2$)CHPh), 53,0 (N***C*****H**(CH_3)CH_2CH_3), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,0 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,4 (C-6), 165,1 (C -2).

Ejemplo 9: síntesis de 9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c)

N^4-(*terc*-butil)-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**9a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con *terc*-butilamina (460,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

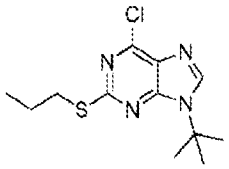
Rendimiento: 88 %.

Punto de fusión: 88-89 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H*****$_3$**), 1,43 (s, 9H, NHC(C***H*****$_3$**)$_3$), 1,62 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H*****$_2$**CH_3), 2,95 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*****$_2$**CH_2CH_3), 4,91 (bs, 2H, N***H*****$_2$**), 6,19 (s, 1H, N***H***C(CH_3)$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C*****H$_3$**), 22,9 (SCH_2***C*****H$_2$**CH_3), 28,5 (NHC(***C*****H$_3$**)$_3$), 31,9 (S***C*****H$_2$**CH_2CH_3), 51,9 (NH***C***(CH_3)$_3$), 120,3 (C-5), 137,6 (C-6), 152,1 (C-4), 154,5 (C-2).

9-(*terc*-butil)-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**9b**)



Una solución de (**9a**) (275,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 10 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

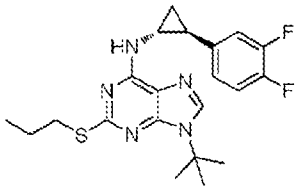
Rendimiento: 41 %.

Punto de fusión: 116-117 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H*****$_3$**), 1,74 (m, 11H, SCH_2C***H*****$_2$**CH_3/NC(C***H*****$_3$**)$_3$), 3,14 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*****$_2$**CH_2CH_3), 8,54 (s, 1H, 8-**H**).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C*****H$_3$**), 22,1 (SCH_2***C*****H$_2$**CH_3), 28,3 (NC(***C*****H$_3$**)$_3$), 32,7 (S***C*****H$_2$**CH_2CH_3), 58,0 (N***C***(CH_3)$_3$), 129,0 (C-5), 144,2 (C-8), 149,3 (C-6), 152,6 (C-4), 162,9 (C-2).

9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**9c**)



Una solución de (**9b**) (143,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 2 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 56 %.

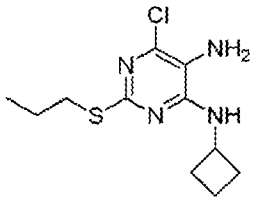
Punto de fusión: 125-128 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,29 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,77 (m, 11H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3/NC(C\boldsymbol{H_3})_3$) , 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,06 (m, 3H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3/NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 5,95 (bs, 1H, N***H***), 7,08 (m, 2H, 5'-***H***/6 '-***H***), 7,17 (m, 1H, 2'-***H***), 7,70 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,6 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,6 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 23,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 29,0 ($NC(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 33,0 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 57,1 ($N\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 116,2 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,9 (C-5), 123,1 (C-6'), 136,5 (C-8), 137,8 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,7 (C-4), 154,9 (C-6), 164,3 (C-2).

Ejemplo 10: síntesis de 9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c)

6-Cloro-N^4-ciclobutil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**10a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con ciclobutilamina (440,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

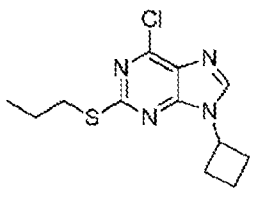
Rendimiento: 96 %.

Punto de fusión: 73-75,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,72 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 1,95 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 2,29 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 2,94 (t, J =7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,38 (h, J=8,0 Hz, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)_3$), 4,80 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,11 (d, J=6,3 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_2)_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,9 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$) , 46,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)_3$), 119,7 (C-5), 137,4 (C-6), 151,5 (C-4), 155,1 (C-2).

6-cloro-9-ciclobutil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**10b**)



Una solución de (**10a**) (273.0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

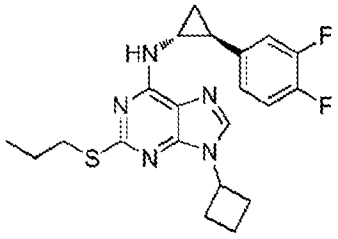
Rendimiento: 62 %.

Punto de fusión: 89-91,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 1,90 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 2,47 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 2,73 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 5,03 (p, J=8,6 Hz, 1H, NC***H***(CH$_2$)$_3$), 8,66 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C*H**$_3$), 14,8 (NCH(***C*H**$_2$)$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C*H**$_2$CH$_3$), 29,2 (NCH(***C*H**$_2$)$_3$), 32,7 (S***C*H**$_2$CH$_2$CH$_3$), 48,8 (N***C*H**(CH$_2$)$_3$), 128,3 (C-5), 145,1 (C-8), 148,9 (C-6), 152,5 (C-4), 163,7 (C-2).

9-Ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**10c**)



Una solución de (**10b**) (142,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 2 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 76 %.

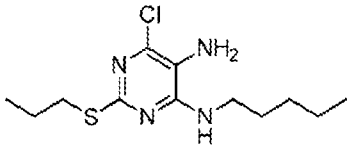
Punto de fusión: 143-145 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,32 (m, 2H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh), 1,70 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 1,95 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,56 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 2,64 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_3$), 3,04 (m, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,95 (p, J=8,6 Hz, 1H, NC***H***(CH$_2$)$_3$), 6,06 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,74 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C*H**$_3$), 15,3 (NCH(***C*H**$_2$)$_3$), 16,0 (NHCH(***C*H**$_2$)CHPh), 22,9 (SCH$_2$***C*H**$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C*H**Ph), 30,5 (NCH(***C*H**$_2$)$_3$), 33.2 (S***C*H**$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,3 (NH***C*H**(CH$_2$)CHPh), 48,8 (N***C*H**(CH$_2$)$_3$), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,3 (C-8), 137,8 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,5 (C-6), 165,2 (C-2).

Ejemplo 11: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c)

6-Cloro-*N*^{4}-pentil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**11a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con *n*-pentilamina (550,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

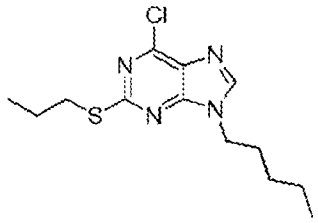
Rendimiento: 96 %.

Punto de fusión: 68-69 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H, NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,30 (m, 4H, NHCH$_2$CH$_2$C***H*$_2$**C***H*$_2$**CH$_3$), 1,55 (p, J=7,3 Hz, 2H, NHCH$_2$C***H*$_2$**CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 3,34 (m, 2H, NHC***H*$_2$**CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 4,75 (s, 2H, N***H*$_2$**), 6,95 (t, J=5,2 Hz, 1H, N***H***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,9 (NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,9 (NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,3 (NHCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 28,7 (NHCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 40,8 (NH***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**11b**)



Una solución de (**11a**) (289,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

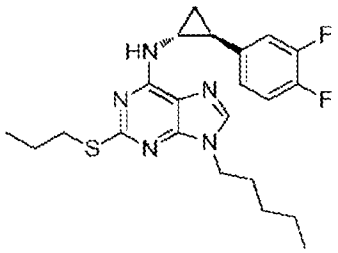
Rendimiento: 87 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,23 (m, 2H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 1,31 (m, 2H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,86 (p, J=7,2 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 4,22 (t, J=7,1 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,7 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,5 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,1 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 28,5 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 43,6 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**11c**)



Una solución de (**11b**) (150,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 3 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 83 %.

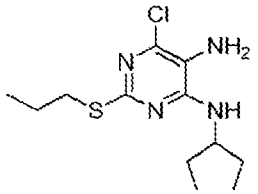
Punto de fusión: 98-100,5 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,32 (m, 6H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***C***H$_2$***CH$_3$/NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,87 (p, J=7,3 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 3,04 (m, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,12 (t, J=7,2 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 5,97 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,9 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 16,0 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 22,2 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,9 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 28,7 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 29,7 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 43,7 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,4 (C-2).

Ejemplo 12: síntesis de 9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c)

6-Cloro-N^4-ciclopentil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**12a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con ciclopentilamina (536,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

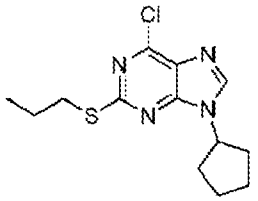
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 86-88 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,49 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_4$), 1,55 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_4$), 1,64 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,70 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_4$), 1,96 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_4$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,25 (h, J=6,7 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)_4$), 4,83 (s, 2H, NH_2), 6,76 (d, J=6,3 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)_4$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23,5 ($NHCH(CH_2)_4$), 32,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32,2 ($NHCH(CH_2)_4$), 52,7 ($NHCH(CH_2)_4$), 119,9 (C-5), 137,2 (C-6), 152,0 (C-4), 155,0 (C-2).

6-Cloro-9-ciclopentil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**12b**)



Una solución de (**12a**) (287,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

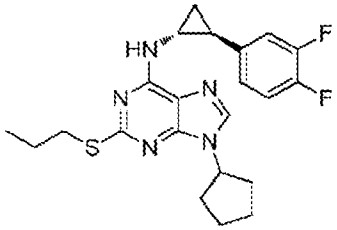
Rendimiento: 37 %.

Punto de fusión: 81-83 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,74 (m, 4H, $SCH_2CH_2CH_3/NCH(CH_2)_4$), 1,90 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 2,06 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 2,19 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,90 (p, J=7,6 Hz, 1H, $NCH(CH_2)_4$), 8,59 (s, 1H, 8-*H*).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23,8 ($NCH(CH_2)_4$), 31,5 ($NCH(CH_2)_4$), 32,6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 56,4 ($NCH(CH_2)_4$), 128,5 (C-5), 145,2 (C-8), 148,9 (C-6), 152,5 (C-4), 163,5 (C-2).

9-Ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**12c**)



Una solución de (**12b**) (149,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 3 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 35 %.

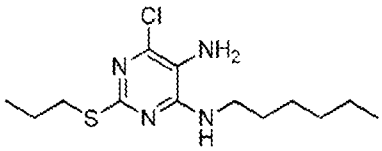
Punto de fusión: 112-114 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,31 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,68 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,79 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 1,94 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 1,99 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2,26 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 3,04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4,84 (p, J=7,4 Hz, 1H, $NCH(CH_2)_4$), 5,92 (bs, 1H, NH), 7,00 (m, 1H, 6'-H), 7,09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7,65 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 16,0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 24,1 ($NCH(CH_2)_4$), 25,3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 32,6 ($NCH(CH_2)_4$), 33,2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 56,0 ($NCH(CH_2)_4$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,9 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,4 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,0 (C-4), 154,6 (C-6), 165,0 (C-2).

Ejemplo 13: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c)

6-Cloro-N^4-hexil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**13a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con *n*-hexilamina (638,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

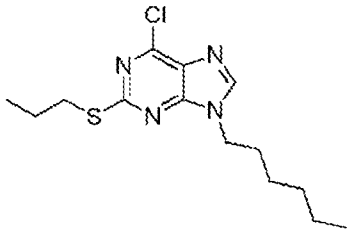
Rendimiento: 85 %.

Punto de fusión: 54-57 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 6,4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,29 (m, 6H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,54 (p, J=6,9 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,34 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,76 (s, 2H, NH_2), 6,95 (t, J=4,9 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13,9 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22,1 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22,8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 26,1 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28,6 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 31,0 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 32,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 40,9 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**13b**)



Una solución de (**13a**) (303,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

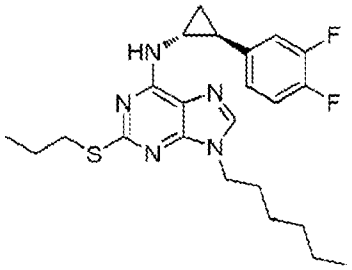
Rendimiento: 90 %.

Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J=6,8 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,25 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,84 (p, J=7,2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,21 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,8 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,9 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,5 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 28,8 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 30,5 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 43,6 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**13c**)



Una solución de (**13b**) (157,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 60 %.

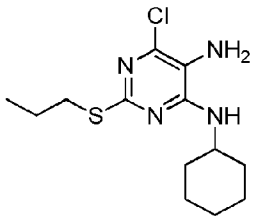
Punto de fusión: 84-86 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,88 (m, 3H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,30 (m, 8H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***C***H$_2$***C***H$_2$***CH$_3$/NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 1,68 (h , J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,86 (m, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,12 (t, J=7,2 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 5,96 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H*** /5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 14,0 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 16,0 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 22,5 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,9 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 26,3 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 29,9 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 31,2 (NCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 43,7 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/ 13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,4 (C-2).

Ejemplo 14: síntesis de 9-ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c)

6-Cloro-N^4-ciclohexil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**14a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con ciclohexilamina (625,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

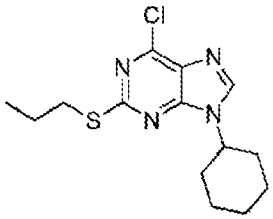
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: 90-93 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,22 (m, 5H, NHCH(C***H$_2$***)$_5$), 1,64 (m, 3H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$/NHCH(C***H$_2$***)$_5$), 1,75 (m, 2H, NHCH(C***H$_2$***)$_5$), 1,93 (m, 2H, NHCH(C***H$_2$***)$_5$), 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,84 (m, 1H, NHC***H***(CH$_2$)$_5$), 4,82 (s, 2H, N***H$_2$***), 6,68 (d, J=7,1 Hz, 1H, N***H***CH(CH$_2$)$_5$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,4 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 23,0 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 24,8 (NHCH(***C***H$_2$)$_5$), 25,3 (NHCH(***C***H$_2$)$_5$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,3 (NHCH(***C***H$_2$)$_5$), 49,9 (NH***C***H(CH$_2$)$_5$), 119,7 (C-5), 137,4 (C-6), 151,6 (C-4), 155,0 (C-2).

6-Cloro-9-ciclohexil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**14b**)



Una solución de (**14a**) (301,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 2 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

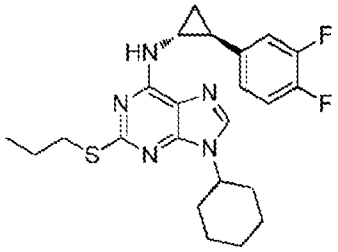
Rendimiento: 62 %.

Punto de fusión: 93-95 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,25 (m, 1H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 1,44 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$) , 1,75 (m, 3H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$/NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 1,87 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 1,99 (m, 4H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 3,15 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 4,41 (m, 1H, NC***H***(CH$_2$)$_5$), 8,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 22,2 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 24,8 (NCH(***C***H$_2$)$_5$), 25,0 (NCH(***C***H$_2$)$_5$), 31,7 (NCH(***C***H$_2$)$_5$), 32,7 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 55,0 (N***C***H(CH$_2$)$_5$), 128,3 (C-5), 144,8 (C-8), 149,0 (C-6), 152,3 (C-4), 163,5 (C-2).

9-Ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**14c**)



Una solución de (**14b**) (156,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina. (0,13 ml) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 84 %.

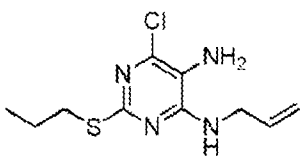
Punto de fusión: 85-88 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,30 (m, 3H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh/NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 1,49 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 1,79 (m, 3H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$) 1,92 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 2,08 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,14 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_5$), 3,03 (m, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,36 (m, 1H, NC***H***(CH$_2$)$_5$), 5,98 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 16,1 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 23,0 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 25,3 (NCH(***C***H$_2$)$_5$), 25,6 (NCH(***C***H$_2$)$_5$), 33,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 54,2 (N***C***H(CH$_2$)$_5$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,0 (C-8), 138,0 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,0 (C-2).

Ejemplo 15: síntesis de 9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c)

N^4-Alil-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**15a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con alilamina (360,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

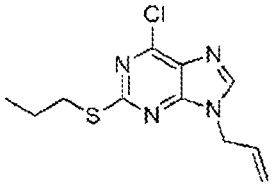
Rendimiento: 92 %.

Punto de fusión: 55-57 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,62 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,02 (tt, J=5,4 Hz/1,5 Hz, 2H, $NHCH_2CHCH_2$), 4,80 (s, 2H, NH_2), 5,11 (dq, J=10,3 Hz/1,4 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 5,18 (dq, J=17,2 Hz/1,5 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 5,92 (ddt, J=17,1 Hz/10,4 Hz/5,3 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 7,15 (t, J=5,4 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43,1 ($NHCH_2CHCH_2$), 115,6 ($NHCH_2CHCH_2$), 120,0 (C-5), 135,0 ($NHCH_2CHCH_2$), 137,5 (C-6), 152,3 (C-4), 155,2 (C-2).

9-alil-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**15b**)



Una solución de (**15a**) (259,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 2 h. Después de destilar el ácido acético y el ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

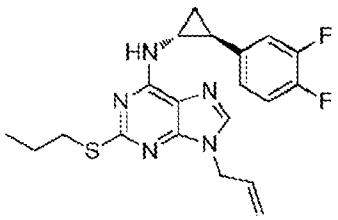
Rendimiento: 89 %.

Punto de fusión: 47,5-49,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,00 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,73 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,15 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,87 (dt, J=5,5 Hz/1,3 Hz, 2H, NCH_2CHCH_2), 5,13 (dd, J=17,1 Hz/1,3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 5,24 (dd, J=10,3 Hz/1,3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 6,07 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 8,52 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32,6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 45,7 (NCH_2CHCH_2), 118,2 (NCH_2CHCH_2), 127,9 (C-5), 132,4 (NCH_2CHCH_2), 146,2 (C-8), 149,0 (C-6), 152,7 (C-4), 164,1 (C-2).

9-Alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**)



Una solución de (**15b**) (135,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml).) y luego se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 89 %.

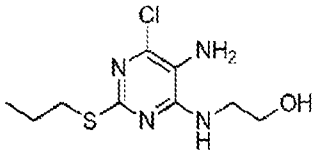
Punto de fusión: líquido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,66 (h, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4,74 (d, J=5,9 Hz, 2H, NCH_2CHCH_2), 5,23 (dd, J=17,1 Hz/1,0 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 5,30 (dd, J=10,2 Hz/1,0 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 6,01 (m, 2H, NCH_2CHCH_2/NH), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,62 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 45,6 ($N\boldsymbol{C}H_2CHCH_2$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 119,0 ($NCH_2CH\boldsymbol{C}H_2$), 122,7 (C-6'), 132,0 ($N\boldsymbol{C}H_2CHCH_2$), 137,9 (C-1'), 138,7 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,6 (C-6), 165,7 (C-2).

Ejemplo 16: síntesis de 2-(6-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c)

2-((5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)etanol (**16a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con 2-aminoetanol (385,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

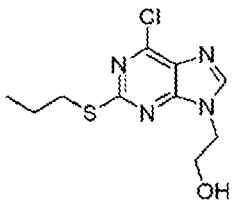
Rendimiento: 79 %.

Punto de fusión: 99-102 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,43 (d, J=5,7 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 3,55 (d, J=5,7 Hz, 2H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,78 (t, J=5,5 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2O\boldsymbol{H}$), 4,80 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,03 (t, J=5,2 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CH_2OH$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,7 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 59,2 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 120,0 (C-5), 137,4 (C-6), 152,7 (C-4), 155,1 (C-2).

2-(6-Cloro-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (**16b**)



Una solución de (**16a**) (263.0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 4 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

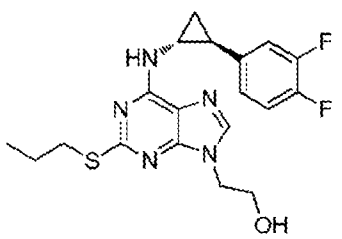
Rendimiento: 57 %.

Punto de fusión: 81-83 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,73 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,78 (q, J=5,4 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,26 (t, J=5,4 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 4,99 (t, J=5,6 Hz, 1H, $O\boldsymbol{H}$), 8,48 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 46,5 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 58,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 128,0 (C-5), 146,8 (C-8), 148,7 (C-6), 153,0 (C-4), 163,7 (C-2).

2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (**16c**)



Una solución de (**16b**) (137,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 42 %.

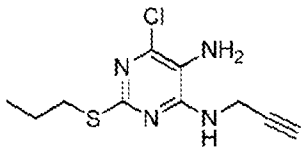
Punto de fusión: 81-83 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,66 (bh, J=7,3 Hz, 3H, $O\boldsymbol{H}/SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,01 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,11 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,02 (m, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,29 (m, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 6,05 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,9 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,6 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,2 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 48,2 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 61,6 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,7 (C-1'), 139,7 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,1 (C-4), 154,6 (C-6), 165,8 (C-2).

Ejemplo 17: hidrocloruro de síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c.HCl)

6-Cloro-N^4-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**17a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con propargilamina (347,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

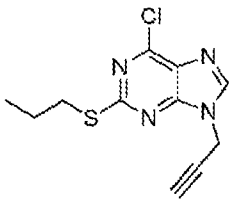
Rendimiento: 78 %.

Punto de fusión: 90-92 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,66 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,97 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,15 (t, J = 2,4 Hz, 1H, $NHCH_2CC\boldsymbol{H}$), 4,16 (dd, J=4,8 Hz/2,3 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CCH$), 4,83 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,41 (t, J=4,7 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CCH$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,1 ($NH\boldsymbol{C}H_2CCH$), 32,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 73,1 ($NHCH_2C\boldsymbol{C}H$), 81,1 ($NHCH_2\boldsymbol{C}CH$), 120,3 (C-5), 137,9 (C-6), 151,8 (C-4), 155,1 (C-2).

6-Cloro-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purina (**17b**)



Una solución de (**17a**) (258,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 2 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

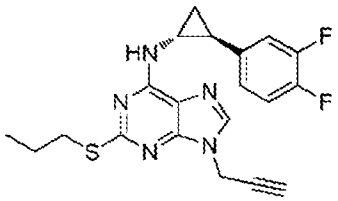
Rendimiento: 62 %.

Punto de fusión: 68-70 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,19 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,57 (t, J = 2,5 Hz, 1H, $NCH_2CC\boldsymbol{H}$), 5,13 (d, J = 2,5 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CCH$), 8,58 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,1 ($N\boldsymbol{C}H_2CCH$), 76,6 ($NCH_2C\boldsymbol{C}H$), 77,2 ($NCH_2\boldsymbol{C}CH$), 127,9 (C-5), 145,5 (C-8), 149,1 (C-6), 152,3 (C-4), 164,4 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-l-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**)



Una solución de (**17b**) (134,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 4 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

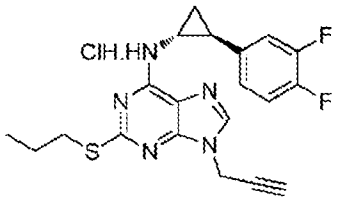
Rendimiento: 86 %.

Punto de fusión: 72-74 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,33 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,65 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2,50 (t, J = 2,6 Hz, 1H, NCH_2CCH), 3,03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4,90 (d, J = 2,6 Hz, 2H, NCH_2CCH), 6,00 (bs, 1H, NH), 6,98 (m, 1H, 6'-H), 7,08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7,84 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16,1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 32,8 (NCH_2CCH), 33,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 74,9 (NCH_2CCH), 76,1 (NCH_2CCH), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 122,6 (C-6'), 137,8 (C-1'), 138,1 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149,9 (C-4), 154,6 (C-6), 166,0 (C-2).

Hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c.HCl**)



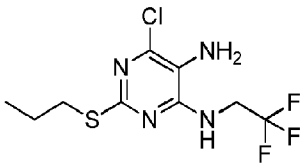
A una solución de (**17c**) (200,0 mg, 0,5 mmoles) en éter dietílico (5 ml) se añadió gota a gota una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado resultante del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 99 %.

Punto de fusión: 178-180 °C.

Ejemplo 18: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c)

6-Cloro-2-(propiltio)-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-4,5-diamina (**18a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con 2,2,2-trifluoroetanamina (625,0 mg, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

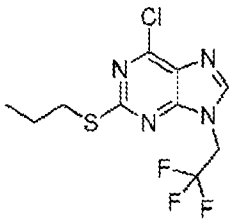
Rendimiento: 76 %.

Punto de fusión: 107-109 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,95 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,29 (m, 2H, $NHCH_2CF_3$), 4,95 (s, 2H, NH_2), 7,53 (s, 1H, $NHCH_2CF_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 41,2 (q, J= 33 Hz, $NHCH_2CF_3$), 120,5 (C-5), 122,7-126,0 (m, $NHCH_2CF_3$), 138,8 (C-6), 151,9 (C-4), 154,8 (C-2).

6-Cloro-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purina (**18b**)



Una solución de **(18a)** (301,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 2 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

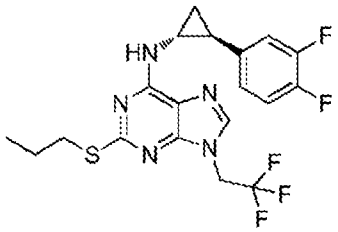
Rendimiento: 48 %.

Punto de fusión: 140-143 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,73 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,19 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 5,27 (q, J=9,2 Hz, 2H, NCH_2F_3), 8,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32,6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43,9 (q, J = 35 Hz, NCH_2CF_3), 123,4 (q, J = 280 Hz, NCH_2CF_3), 127,6 (C-5), 146,2 (C-8), 149,6 (C-6), 152,9 (C-4), 165,2 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (**18c**)



Una solución de (**18b**) (156,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 89 %.

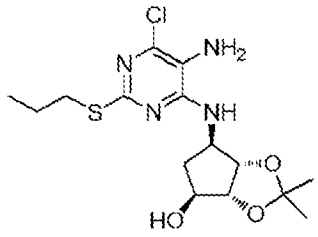
Punto de fusión: 102-104 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,34 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,11 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4,73 (qd, J=8,5 Hz/3,1 Hz, 2H, NCH_2CF_3), 6,06 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,70 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15,9 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 33,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 44,0 (q, J = 36 Hz, NCH_2CF_3), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,8 (C-5), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 122,7 (C-6'), 122,8 (q, J=279 Hz, CF_3), 137,7 (C-1'), 138,2 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J = 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, J = 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,6 (C-4), 154,7 (C-6), 166,8 (C-2).

Ejemplo 19: síntesis de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d)

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-((5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con (3a*R*, 4S,6*R*,6aS)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (1,1 g, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción hasta sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

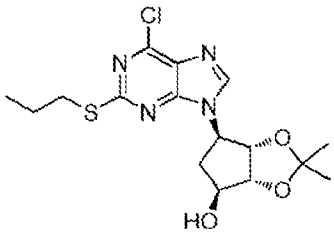
Rendimiento: 90 %.

Punto de fusión: ND.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,21 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,64 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,71 (m, 1H, 5'-***H***), 2,22 (m, 1H, 5'-***H***), 2,98 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,06 (bs, 1H, 4'-***H***), 4,26 (bs, 1H, 6'-***H***), 4,41 (d, J=5,9 Hz, 1H, 3a'-***H***), 4,51 (d, J=6,0 Hz, 1H, 6a'-***H***), 4,70 (s, 2H, NH_2), 5,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H, O***H***), 6.63 (d, J=7,1 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24,1 ($C(CH_3)_2$), 26,5 ($C(CH_3)_2$), 32,1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 35,9 (C-5'), 57,2 (C-6'), 75,3 (C-4'), 84,5 (C-6a'), 85,7 (3a'), 109,7 ($C(CH_3)_2$), 119,7 (C-5), 136,6 (C-6), 152,4 (C-4), 155,9 (C-2).

(3a*R*,4S,6*R*,6a*S*)-6-(6-Cloro-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19b**)



Una solución de (**19a**) (375,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 10 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

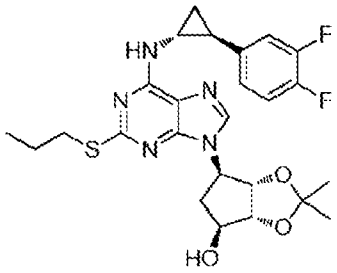
Rendimiento: 23 %.

Punto de fusión: ND.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1,25 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,75 (h, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2,25 (m, 1H, 5'-***H***), 2,51 (m, 1H, 5'-***H***), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4,18 (bs, 1H, 4'-***H***), 4,56 (d, J=6,2 Hz, 1H, 3a'-***H***), 4,86 (m, 1H, 6'-***H***), 5,04 (dd, J=6,1 Hz/1,9 Hz, 1H, 6a'-***H***), 5,47 (bs, 1H, O***H***), 8,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22,2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24,3 ($C(CH_3)_2$), 26,6 ($C(CH_3)_2$), 32,7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 36,4 (C-5'), 60,4 (C-6'), 74,6 (C-4'), 83,9 (C-6a'), 86,1 (C-3a'), 110,9 ($C(CH_3)_2$), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,9 (C-2).

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19c**)



Una solución de (**19b**) (193,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

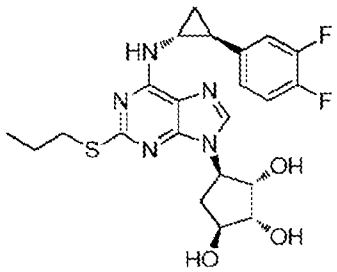
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: ND.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (s, 3H, $C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 1,34 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,51 (s, 3H, $C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 1,61 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 2,13 (m, 1H, 5"-***H***), 2,96 (m, 3H, 5"-***H***/$SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,13 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,42 (m, 1H, 4"-***H***), 4,74 (m, 1H, 6"-***H***), 4,79 (d, J=5,3 Hz, 1H, 3a"-***H***), 4,98 (d, J=5,3 Hz, 1H, 6a"-***H***), 5,99 (bs, 1H, O***H***), 6,03 (bs, 1H, N***H***), 6,93 (m, 1H, 6'-***H***), 7,05 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,6 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,5 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 27,1 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 33.2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 38,8 (C-5"), 64,0 (C-6"), 76,0 (C-4"), 86,2 (C-6a"), 88,0 (C-3a"), 111,4 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_2$), 115,3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,3 (C-5), 122,4 (C-6'), 137,7 (C-1'), 139,8 (C-8), 148,0-150,0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,7 (C-6), 165,7 (C-2).

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**)



Una solución de (**19c**) (259,0 mg, 0,5 mmoles) en metanol (2 ml) y HCl 12 N (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la destilación de los disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 76 %.

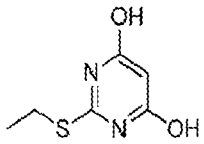
Punto de fusión: 92-94 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,34 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,59 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,10 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 2,14 (m, 1H, 5"-***H***), 2,71 (bs, 1H, 3"-O***H***), 2,83 (m, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,98 (m, 2H, 5"-***H***/$SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,14 (m, 1H, 3"-***H***), 4,27 (m, 1H, 1"-***H***), 4,47 (bs, 1H, 2"-O***H***), 4,56 (m, 1H, 4"-***H***), 4,76 (m, 1H, 2"-***H***), 4,98 (bs, 1H, 1"-O***H***), 6,16 (bs, 1H, N***H***), 6,93 (m, 1H, 6'-***H***), 7,04 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,5 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 35,8 (C-5"), 61,5 (C-4"), 74,8 (C-1"), 76,9 (C-2"), 78,0 (C-3"), 115,3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,3 (C-5), 122,3 (C-6'), 137,8 (C-1'), 139,0 (C-8), 148,0-150,0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149,3 (C-4), 154,6 (C-6), 165,8 (C-2).

Ejemplo 20: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c)

2-(Etiltio)pirimidin-4,6-diol (**20e**)



Se disolvió ácido 2-tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmoles) en KOH al 10 % (25 ml) y se suplementó con yoduro de etilo (1,63 ml, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar en un baño de hielo a 5 °C, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico.

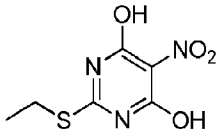
Rendimiento: 69 %.

Punto de fusión: >300 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 3,08 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$), 5,12 (s, 1H, C***H***), 11,68 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,6 (S***C***H$_3$), 24,0 (***C***H$_2$), 85,6 (***C***H), 158,1 (C-4/C-6), 162,8 (C-2).

2-(Etiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**20f**)



A 6 ml de ácido acético enfriado a 5 °C en un baño de hielo se le añadieron ácido nítrico fumante (2,5 ml) y (**20e**) (1,8 g, 10,5 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 5 °C en un baño de hielo, se añadió agua (50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración.

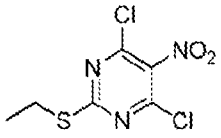
Rendimiento: 69 %.

Punto de fusión: 210-213 °C (descomposición).

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 3,17 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,4 (***C***H$_3$), 24,7 (S***C***H$_2$), 117,4 (C-5), 158,9 (C-4/C-6), 164,0 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(etiltio)-5-nitropirimidina (**20g**)



A una solución de (**20f**) (1,5 g, 6,9 mmoles) en $POCl_3$ (10 ml) enfriado a 5 °C en un baño de hielo se añadió gota a gota 2,6-lutidina (2,5 ml). Después de 2 horas de agitación a 80 °C, la mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y el acetato de etilo se evaporó a sequedad al vacío. El residuo aceitoso resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (**20h**).

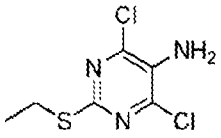
Rendimiento: 85 %.

Punto de fusión: aceite.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 3,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,0 (***C***H$_3$), 25,3 (S***C***H$_2$), 149,1 (C-4/C-6), 154,5 (C-5), 165,4 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**)



A una solución de (**20g**) (1,0 g, 3,9 mmoles) en metanol (10 ml) y ácido acético (4 ml) se añadió polvo de hierro (1,07 g, 19,5 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y la capa orgánica se evaporó a sequedad al vacío. Se añadió agua al residuo y el precipitado resultante se retiró por filtración.

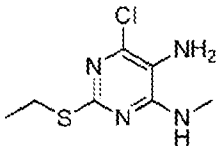
Rendimiento: 86 %.

Punto de fusión: 48-50 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 3,02 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$), 5,90 (s, 2H, N***H***$_2$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,3 (***C***H$_3$), 24,9 (S***C***H$_2$), 133,5 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 153,8 (C-2).

6-Cloro-2-(etiltio)-*N*^{4}-metilpirimidina-4,5-diamina (**20a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**) (0,5 g, 2,2 mmoles) en metanol (2 ml) y se suplementó con una solución de metilamina al 33 % p/p en metanol (0,80 ml, 6,6 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

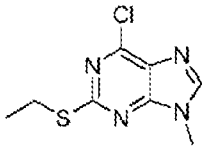
Rendimiento: 87 %.

Punto de fusión: 112-114 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H, C***H***$_3$), 2,87 (d, J=3,8 Hz, 3H, NHC***H***$_3$), 2,97 (**q**, J=7,2 Hz, 2H, SC***H***$_2$), 4,70 (s, 2H, N***H***$_2$), 7,00 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d$_6$) δ 14,9 (***C***H$_3$), 24,5 (S***C***H$_2$), 27,8 (NH***C***H$_3$), 120,1 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,4 (C-2).

6-Cloro-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purina (**20b**)



Una solución de (**20a**) (219,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

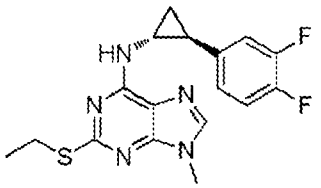
Rendimiento: 86 %.

Punto de fusión: 89-100 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) δ 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 3,20 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$), 3,79 (s, 3H, NC***H***$_3$), 8,48 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,3 (***C***H$_3$), 25,2 (S***C***H$_2$), 30,0 (N***C***H$_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**)



Una solución de (**20b**) (114,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 89 %.

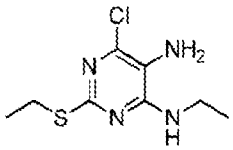
Punto de fusión: 116-118,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H*₃**), 1,32 (m, 2H, NHCH(C***H*₂**)CHPh), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,3 Hz/3,2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,02 (m, 2H, SC***H*₂**), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,76 (s, 3H, NC***H*₃**), 5,96 (bs, 1H, N***H***), 6,97 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 (***C***H_3), 16,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,7 (S***C***H_2), 29,8 (N***C***H_3), 33,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 138,1 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,9 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 21: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c)

6-Cloro-*N*^{4}-etil-2-(etiltio)pirimidina-4,5-diamina (**21a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**) (0,5 g, 2,2 mmoles) en una solución de etilamina 2,0 M en metanol (3,3 ml, 6,6 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

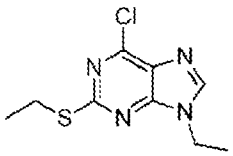
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: 93-95 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H, NHCH_2C***H*₃**), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H, SCH_2C***H*₃**), 2,96 (q, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*₂**CH_3), 3,38 (p, J=6,1 Hz, 2H, NHC***H*₂**CH_3), 4,74 (s, 2H, N***H*₂**), 6,93 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,4 (NHCH_2***C***H_3), 15,0 (SCH_2***C***H_3), 24,5 (S***C***H_2CH_3), 35,8 (NH***C***H_2CH_3), 119,9 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purina (**21b**)



Una solución de (**21a**) (233,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

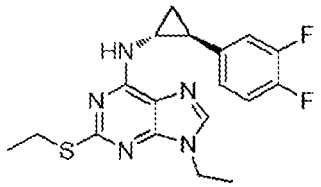
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: 64-66 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H, SCH_2C***H*₃**), 1,45 (t, J=7,3 Hz, 3H, NCH_2C***H*₃**), 3,19 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*₂**), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H*₂**), 8,56 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 25,2 ($S\boldsymbol{C}H_2$), 39,0 ($N\boldsymbol{C}H_2$), 128,1 (C-5), 146,1 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,7 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**)



Una solución de (**21b**) (121,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 96 %.

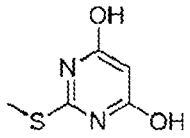
Punto de fusión: 107,5-109,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 2,08 (ddd, J=9,5 Hz/6,4 Hz/3,3 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,19 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 5,94 (bs, 1H, N***H***), 6,98 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 33,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 38,8 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,8 (C-5), 122,8 (C-6'), 138,1 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,7 (C-6), 165,3 (C-2).

Ejemplo 22: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c)

2-(Metiltio)pirimidina-4,6-diol (**22e**)



Se disolvió ácido 2-tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmoles) en KOH al 10 % (25 ml) y se suplementó con yoduro de metilo (1,25 ml, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar en un baño de hielo a 5 °C, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico.

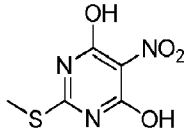
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: >300 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,46 (s, 3H, SC***H***$_3$), 5,13 (s, 1H, C***H***), 11,71 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 12,7 ($S\boldsymbol{C}H_3$), 85,5 (***C***H), 158,9 (C-4/C-6), 163,5 (C-2).

2-(Metiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**22f**)



A 6 ml de ácido acético enfriado a 5 °C en un baño de hielo se le añadieron ácido nítrico fumante (2,5 ml) y (**22e**) (2,0 g, 12,6 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 5 °C en un baño de hielo, se añadió agua (50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración.

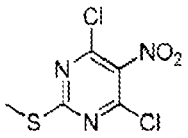
Rendimiento: 67 %.

Punto de fusión: 220-221 °C (descomposición).

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,56 (s, 3H, SC***H***$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 (S***C***H$_3$), 117,4 (C-5), 158,7 (C-4/C-6), 164,6 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (**22g**)



A una solución de (**22f**) (1,5 g, 7,4 mmoles) en $POCl_3$ (10 ml) enfriado a 5 °C en un baño de hielo se añadió gota a gota 2,6-lutidina (2,5 ml). Después de 2 horas de agitación a 80 °C, la mezcla se vertió en hielo picado y el precipitado resultante se retiró por filtración.

Rendimiento: 92 %.

Punto de fusión: 63-64 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,56 (s, 3H, SC***H$_3$***).

^{13}C RMN (DMSO-d$_6$) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 149,0 (C-4/C-6), 154,5 (C-5), 166,1 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**)



A una solución de (**22g**) (1,0 g, 4,2 mmoles) en metanol (10 ml) y ácido acético (4 ml) se añadió polvo de hierro (1,07 g, 19,5 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y la capa orgánica se evaporó a sequedad al vacío. Se añadió agua al residuo y el precipitado resultante se retiró por filtración.

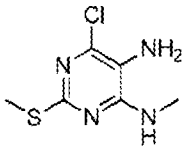
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 105-108 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,45 (s, 3H, SC***H$_3$***), 5,90 (s, 2H, N***H$_2$***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,8 (S***C***H$_3$), 133,4 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 154,4 (C-2).

6-Cloro-*N*^{4}-metil-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**22a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmoles) se disolvió en metanol (2 ml) y se suplementó con una solución de metilamina al 33 % p/p en metanol (0,87 ml, 7,2 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

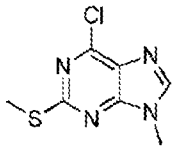
Rendimiento: 82 %.

Punto de fusión: 141-143 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,38 (s, 3H, SC***H$_3$***), 2,88 (d, J=3,0 Hz, 3H, NHC***H$_3$***), 4,70 (s, 2H, N***H$_2$***), 7,01 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 27,8 (NH***C***H$_3$), 120,1 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,9 (C-2).

6-Cloro-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purina (**22b**)



Una solución de (**22a**) (205,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

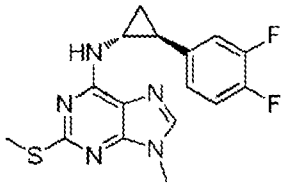
Rendimiento: 92 %.

Punto de fusión: 140-142 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,61 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,80 (s, 3H, NC***H***$_3$), 8,49 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,1 (S***C***H$_3$), 30,0 (N***C***H$_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 164,4 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**)



Una solución de (**22b**) (107,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 80 %.

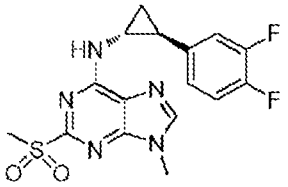
Punto de fusión: 156-159 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 1,33 (m, 2H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,45 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 3,77 (s, 3H, NC***H***$_3$), 5,95 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 14,5 (S***C***H$_3$), 16,1 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 25,4 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 29,8 (N***C***H$_3$), 33,4 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 115,9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,9 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 151,0 (C-4), 154,7 (C-6), 166,0 (C-2).

Ejemplo 23: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**23q**)



Una solución de (**22c**) (125,0 mg, 0,36 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y el cloruro de metileno se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se retiró por filtración.

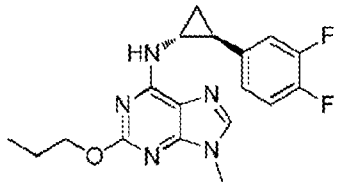
Rendimiento: 88 %.

Punto de fusión: 206-208,5 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (m, 2H, NHCH(C***H*₂**)CHPh), 2,17 (td, J=8,0 Hz/3,3 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,08 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,19 (s, 3H, SO_2C***H*₃**), 3,91 (s, 3H, NC***H*₃**), 6,49 (bs, 1H, N***H***), 7,11 (m, 3H, 2'-***H***/5'-***H***/6'-***H***), 7,88 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15,7 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 30,5 (N***C***H_3), 33,1 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,4 (SO_2***C***H_3), 115,8 (d, J=16 Hz, C-2'), 117,3 (d, J=17 Hz, C-5'), 120,9 (C-5), 123,3 (C-6'), 137,3 (C-1'), 143,0 (C-8), 148,5-149,9 (dd, J=247 Hz/12 Hz, C-4'), 149,7-151,1 (dd, J=248 Hz/13 Hz, C-3'), 149,2 (C-4), 155,7 (C-6).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina (**23t**)



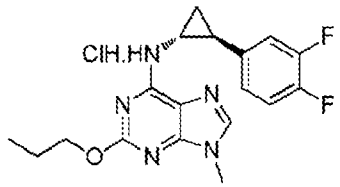
Se disolvió sodio en propan-1-ol (3 ml) en un baño helado y se añadió (**23q**) (150.0 mg, 0,40 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el aceite resultante se aplicó en la siguiente etapa (23t.HCl) sin purificación adicional.

Rendimiento: 73 %.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH_2CH_2C***H*₃**), 1,30 (dt, J=7,5 Hz/6,2 Hz, 1H, NHCH(C***H*₂**)CHPh), 1,39 (ddd, J=9,7 Hz/5,9 Hz/4,7 Hz, 1H, NHCH(C***H*₂**)CHPh), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, OCH_2C***H*₂**CH_3), 2,10 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,16 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,74 (s, 3H, NC***H*₃**), 4,18 (m, 2H, OC***H*₂**CH_2CH_3), 6,86 (bs, 1H, N***H***), 6,94 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,57 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 10,5 (OCH_2CH_2***C***H_3), 16,2 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 22,4 (OCH_2***C***H_2CH_3), 25,1 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 29,8 (N***C***H_3), 33,6 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 69,3 (O***C***$H_2CH_2CH_3$), 115,4 (C-5), 115,7 (C-2'), 117,0 (C-5'), 122,6 (C-6'), 138,3 (C-1'), 139,1 (C-8), 148,0-149,9 (C-4'), 149,4-151,3 (C-3'), 151,7 (C-4), 156,1 (C-6), 162,6 (C-2).

Hidrocloruro de N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina (**23t.HCl**)



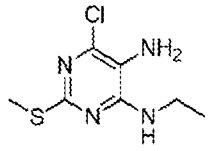
A una solución de (**23t**) (90,0 mg, 0,25 mmoles) en éter dietílico (5 ml) se añadió gota a gota una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado resultante del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 199-202 °C.

Ejemplo 24: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c)

6-Cloro-N^4-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**24a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmoles) en una solución de etilamina 2,0 M en metanol (3,6 ml, 7,2 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

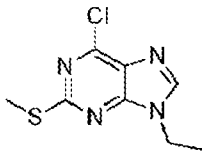
Rendimiento: 86 %.

Punto de fusión: 120-122 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H, C***H***$_3$), 2,37 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,38 (qd, J=7,2 Hz/5,3 Hz, 2H, NC***H***$_2$), 4,76 (s, 2H, N***H***$_2$), 6,94 (t, J=4,8 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 14,3 (***C***H$_3$), 35,7 (N***C***H$_2$), 119,8 (C-5), 137,2 (C-6), 152,4 (C-4), 155,7 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purina (**24b**)



Una solución de (**24a**) (219,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

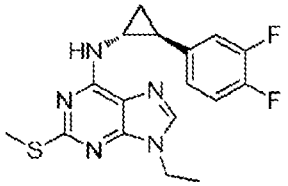
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: 99,5-101,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 2,60 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H***$_2$), 8,57 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,1 (S***C***H$_3$), 14,7 (***C***H$_3$), 39,0 (N***C***H$_2$), 128,0 (C-5), 146,0 (C-8), 148,8 (C-6), 152,7 (C-4), 164,3 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**)



Una solución de (**24b**) (114,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 38 %.

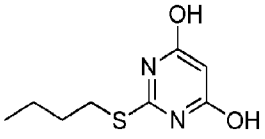
Punto de fusión: 126-127,5 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 1,31 (td, J = 8,0 Hz/6,9 Hz/4,0 Hz, 2H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H***$_3$), 2,08 (td, J=8,1 Hz/6,7 Hz/3,2 Hz, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,45 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,20 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H***$_2$), 5,97 (bs, 1H, N***H***), 7,01 (m, 1H, 6'-***H***), 7,10 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,64 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 14,6 (S***C***H$_3$), 15,6 (***C***H$_3$), 16,1 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 25,4 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 33,4 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 38,8 (N***C***H$_2$), 115,9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 123,0 (C-6'), 138,0 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,7 (C-6), 165,8 (C-2).

Ejemplo 25: síntesis de 2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c)

2-(Butiltio)pirimidina-4,6-diol (**25e**)



Se disolvió ácido 2-tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmoles) en KOH al 10 % (25 ml) y se suplementó con yoduro de butilo (2,27 ml, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar en un baño de hielo a 5 °C, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico.

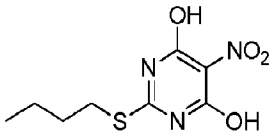
Rendimiento: 72 %.

Punto de fusión: >300 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,38 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,60 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,09 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 5,12 (s, 1H, C***H***), 11,64 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 85,6 (***C***H), 158,1 (C-4/C-6), 162,9 (C-2).

2-(Butiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**25f**)



A 6 ml de ácido acético enfriado a 5 °C en un baño de hielo se le añadieron ácido nítrico fumante (2,5 ml) y (**25e**) (2,0 g, 10,0 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 5 °C en un baño de hielo, se añadió agua (50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración.

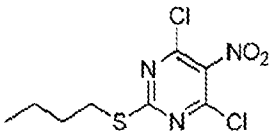
Rendimiento: 68 %.

Punto de fusión: 178-179,5 °C (descomposición).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,63 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,18 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,9 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,5 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 117,5 (C-5), 158,9 (C-4/C-6), 164,2 (C-2).

2-(Butiltio)-4,6-dicloro-5-nitropirimidina (**25g**)



A una solución de (**25f**) (1,5 g, 6,1 mmoles) en $POCl_3$ (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo se añadió gota a gota 2,6-lutidina (2,5 ml). Después de 2 horas de agitación a 80 °C, la mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y el acetato de etilo se evaporó a sequedad al vacío. El residuo aceitoso resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (**25h**).

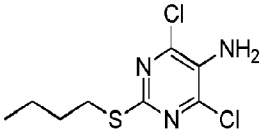
Rendimiento: 92 %.

Punto de fusión: aceite.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,65 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,4 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 149,0 (C-4/C-6), 154,7 (C-5), 165,6 (C-2).

2-(Butiltio)-4,6-dicloropirimidin-5-amina (**25h**)



A una solución de (**25g**) (1 g, 3,5 mmoles) en metanol (10 ml) y ácido acético (4 ml) se añadió polvo de hierro (0,78 g, 14,0 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y la capa orgánica se evaporó a sequedad al vacío. El residuo aceitoso resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (**25a**).

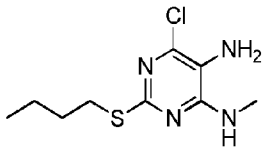
Rendimiento: 97 %.

Punto de fusión: aceite.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H***$_3$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$C***H***$_2$CH$_3$), 1,61 (p, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$C***H***$_2$CH$_2$CH$_3$), 3,03 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H***$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 5,88 (s, 2H, N***H***$_2$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 30,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 30,7 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 133,5 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 154,0 (C-2).

2-(Butilio)-6-cloro-2-*N*^{4}-metilpirimidina-4,5-diamina (**25a**)



Se disolvió 2-(butiltio)-4,6-dicloropirimidin-5-amina (**25h**) (0,5 g, 2,0 mmoles) se disolvió en metanol (2 ml) y se suplementó con una solución de metilamina al 33 % p/p en metanol (0,73 ml, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

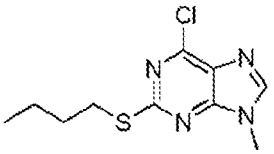
Rendimiento: 87 %.

Punto de fusión: aceite.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H***$_3$), 1,38 (h, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$C***H***$_2$CH$_3$), 1,61 (p, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$C***H***$_2$CH$_2$CH$_3$), 2,87 (d, J=4,5 Hz, 3H, NHC***H***$_3$), 2,98 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 4,69 (s, 2H, N***H***$_2$), 6,99 (q, J=4,4 Hz, 1H, N***H***CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,6 (SCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 27,8 (NH***C***H$_3$), 29,8 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 31,4 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 120,0 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,5 (C-2).

2-(Butiltio)-6-cloro-9-metil-9*H*-purina (**25b**)



Una solución de (**25a**) (247,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

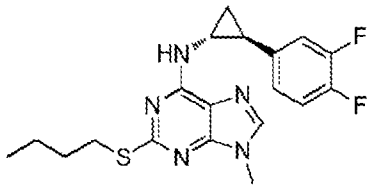
Rendimiento: 76 %.

Punto de fusión: 56-58 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H***$_3$), 1,44 (h, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$C***H***$_2$CH$_3$), 1,70 (p, J=7,4 Hz, 2H, SCH$_2$C***H***$_2$CH$_2$CH$_3$), 3,20 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H***$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3,79 (s, 3H, NC***H***$_3$), 8,48 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,4 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 30,0 (N***C***H$_3$), 30.3 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 30,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 163,9 (C-2).

2-(Butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**)



Una solución de (**25b**) (128,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 66 %.

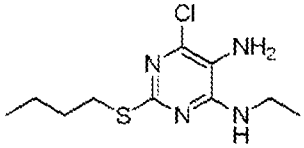
Punto de fusión: 98-100 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,33 (m, 4H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh/SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,62 (p, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,4 Hz/3,2 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,02 (m, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,11 (m, 2H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh/SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,76 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 5,92 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 6,98 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H)***, 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,9 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,3 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,1 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,3 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 29,8 ($N\boldsymbol{C}H_3$), 31,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,5 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,8 (C-6'), 138,0 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,4-151,4 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,8 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 26: síntesis de 2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c)

2-(Butiltio)-6-cloro-N^4-etilpirimidina-4,5-diamina (**26a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**25h**) (0,5 g, 2,0 mmoles) en una solución de etilamina 2,0 M en metanol (3,0 ml, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

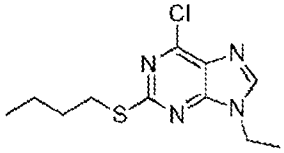
Rendimiento: 91 %.

Punto de fusión: 80-82 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,16 (t, J=7,1 Hz, 3H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,38 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,60 (p, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,96 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,38 (p, J=7,0 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 4,74 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,95 (t, J=4,7 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,4 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,8 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,5 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 35,7 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,5 (C-4), 155,4 (C-2).

2-(Butiltio)-6-cloro-9-etil-9*H*-purina (**26b**)



Una solución de (**26a**) (261,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (2,5 ml) y ortoformiato de trietilo (2,5 ml, 15 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación del ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

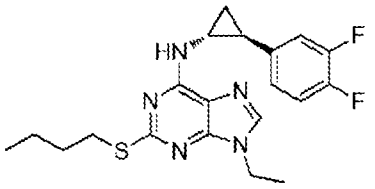
Rendimiento: 70 %.

Punto de fusión: 69-71 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,45 (m, 5H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3/NCH_2CH_3$), 1,70 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,19 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 8,56 (s, 1H, CH).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 14,7 (NCH_2CH_3), 21,4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30,3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30,8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 39,0 (NCH_2CH_3), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,8 (C-2).

2-(Butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (**26c**)



Una solución de (**26b**) (135,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 56 %.

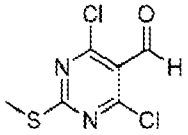
Punto de fusión: 92-94 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,31 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1,36 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1,63 (p, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,6 Hz/3,2 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3,02 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh/SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 5,93 (bs, 1H, NH), 6,99 (m, 1H, 6'-H), 7,08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7,63 (s, 1H, 8-H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,9 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 15,6 (NCH_2CH_3), 16,2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22,1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 25,4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 31,1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31,8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 33,5 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 38,8 (NCH_2CH_3), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,8 (C-5), 122,9 (C-6'), 138,1 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,2-150,1 (dd, J=246 Hz/12 Hz, C-4'), 149,4-151,4 (dd, J=235 Hz/10 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Ejemplo 27: síntesis de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k)

4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído (**27i**)



Se enfrió $POCl_3$ (3,2 mL) a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó gota a gota con dimetilformamida (20 mL, 215 mmoles). Se añadió entonces 2-(metiltio)pirimidina-4,6-diol (**22e**) (5 g, 31,6 mmoles) en porciones y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío.

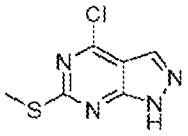
Rendimiento: 52 %.

Punto de fusión: 87-89 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,57 (s, 3H, SCH), 10,07 (s, 1H, COH).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_3), 112,9 (C-5), 159,3 (C-4/C-6), 168,2 (C-2), 186,6 (C-2), 186,6 (COH).

4-cloro-6- (metiltio) -1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**27i'**)



A una suspensión de (**27i**) (2,5 g, 11,2 mmoles) en THF (25 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron gota a gota monohidrato de hidrazina (0,65 ml, 13 mmoles) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a 5 °C, la mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

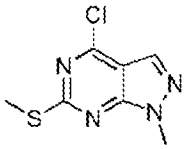
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: >300 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,59 (s, 3H, SC***H***$_3$), 8,32 (s, 1H, C***H***), 14,25 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,9 (S***C***H$_3$), 109,6 (C-3a), 133,1 (C-3), 152,9-155,4 (C-4/C-7a), 168,7 (C-6).

4-cloro-1-metil-6- (metiltio) -1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**27j**)



A una solución de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron NaH (144 mg, 6,0 mmoles) y yodometano (0,47 ml, 7,5 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 50 °C, el acetonitrilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

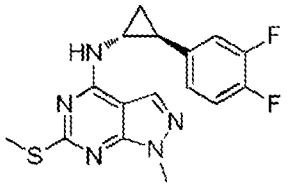
Rendimiento: 82 %.

Punto de fusión: 85-87 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,63 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,00 (s, 3H, NC***H***$_3$), 8,34 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,9 (S***C***H$_3$), 34,0 (N***C***H$_3$), 110,0 (C-3a), 132,3 (C-3), 152,9 (C-4), 153,5 (C-7a), 168,8 (C-6).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**)



Una solución de (**27j**) (107,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 84 %.

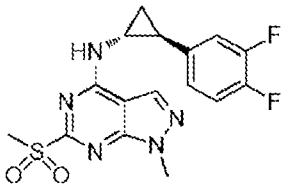
Punto de fusión: 128,5-130 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 1,40 (m, 2H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 2,17 (s, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,55 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,10 (s, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 3,95 (s, 3H, NC***H***$_3$), 5,87 (bs, 1H, N***H***), 6,87 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,12 (q, J=8,7 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,59 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 14,2 (S***C***H$_3$), 18,3 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 25,6 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 33,8 (N***C***H$_3$), 34,9 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 97,8 (C-3a), 114,6 (C-2'), 117,4 (C-5'), 121,7 (C-6'), 132,0 (C-3), 136,8 (C-1'), 149,7-150,8 (C-3'/C-4'), 154,8 (C-7a), 169,2 (C-6).

Ejemplo 28: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28r**)



Una solución de (**27j**) (125,0 mg, 0,36 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y el cloruro de metileno se evaporó a sequedad a vacío. El residuo aceitoso resultante se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa **(28x).**

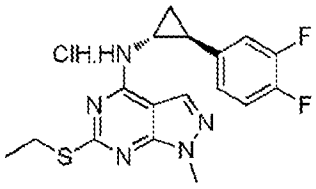
Rendimiento: 58 %.

Punto de fusión: aceite.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,50 (m, 2H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh), 2,23 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,18 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,34 (s, 3H, SO_2C***H*$_3$**), 4,07 (s, 3H, NC***H*$_3$**), 6,48 (s, 1H, N***H***), 6,86 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,15 (s, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 18,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 26,1 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 34,4 (N***C***H_3), 35,1 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,1 (SO_2***C***H_3), 100,5 (C-3a), 114,5 (C-2'), 117,9 (C-5'), 121,8 (C-6'), 133,0 (C-3), 136,0 (C-1'), 150,1 (C-3'/C-4'), 153,4 (C-7a), 159,5 (C-4), 162,4 (C-6).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**)



Una solución de (**28r**) (150,0 mg, 0,40 mmoles) en THF (6 ml) se suplementó con etanotiol (0,06 ml, 0,80 mmoles) y K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se evaporó el THF hasta sequedad a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 67 %.

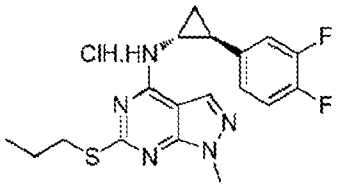
Punto de fusión: 164-167 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2C***H*$_3$**), 1,52 (d, J=6,0 Hz, 1H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh), 1,69 (m, 1H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,09 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,33 (q, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH_3), 4,00 (s, 3H, NC***H*$_3$**), 6,84 (d, J=7,0 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,73 (s, 1H, 3-***H***), 10,48 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,1 (SCH_2***C***H_3), 17,6 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,5 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,9 (S***C***H_2CH_3), 34,5 (N***C***H_3), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,5 (C-3), 135,3 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,7 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,8 (C-6).

Ejemplo 29: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl)

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**29x.HCl**)



Una solución de (**28r**) (150,0 mg, 0,40 mmoles) en THF (6 ml) se suplementó con propanotiol (0,07 ml, 0,80 mmoles) y K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se evaporó el THF hasta sequedad a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 66 %.

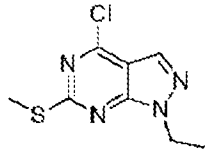
Punto de fusión: 110-115 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (m, 1H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,68 (m, 1H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,82 (h, J=7,0 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,36 (s, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,09 (m, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh/SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,29 (t, J=6,8 Hz, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,00 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 6,84 (d, J=5,9 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H)***, 7,73 (s, 1H, 3-***H***), 10,37 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,5 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,3 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 34,4 ($N\boldsymbol{C}H_3$), 35,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,1 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,4-151,4 (C-3'), 151,8 (C-4), 154,3 (C-7a), 160,9 (C-6).

Ejemplo 30: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k.HCl)

4-cloro-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**30j**)



A una solución de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron NaH (144 mg, 6,0 mmoles) y yodoetano (0,60 ml, 7,5 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 50 °C, el acetonitrilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

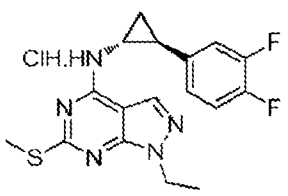
Rendimiento: 77 %.

Punto de fusión: 92-93,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 2,62 (s, 3H, $SC\boldsymbol{H_3}$), 4,42 (q, J=7,2 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 8,34 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9 ($S\boldsymbol{C}H_3$), 14,4 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 42,2 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 110,1 (C-3a), 132,3 (C-3), 153,0 (C-4/C-7a), 168,7 (C-6).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k.HCl**)



Una solución de (**30j**) (114,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 54 %.

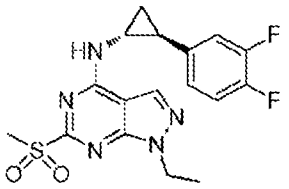
Punto de fusión: 176-180 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 (t, J = 7,3 Hz, 4H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh/NCH_2C***H*****$_3$**), 1,69 (s, 1H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC***H*****$_3$**), 3,09 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,41 (m, 2H, NC***H*****$_2$**CH_3), 6,85 (d, J=6,8 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,6 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,16 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,55 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,0 (S***C***H_3), 14,7 (NCH_2***C***H_3), 17,7 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 43,0 (N***C***H_2CH_3), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,5 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 151,0 (C-7a), 154,2 (C-4), 160,8 (C-6).

Ejemplo 31: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31r**)



Una solución de (**30k**) (125,0 mg, 0,35 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó y se filtró, el cloruro de metileno se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

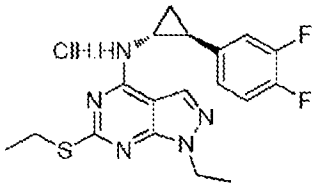
Rendimiento: 87 %.

Punto de fusión: 95-100 °C (descomposición).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 (m, 5H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh/NCH_2C***H*****$_3$**), 2,24 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,20 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,33 (s, 3H, SO_2C***H*****$_3$**), 4,53 (m, 2H, NC***H*****$_2$**CH_3), 6,58 (bs, 1H, N***H***), 6,90 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,15 (m, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 (NCH_2***C***H_3), 17,9 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,7 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 34,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,2 (SO_2***C***H_3), 42,8 (N***C***H_2CH_3), 99,5 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,2 (C-5'), 122,1 (C-6'), 131,7 (C-3), 135,7 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 152,8 (C-7a), 159,3 (C-4), 162,3 (C-6).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31x.HCl**)



Una solución de (**31r**) (150,0 mg, 0,38 mmoles) en THF (6 ml) se suplementó con etanotiol (0,06 ml, 0,80 mmoles) y K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se evaporó el THF hasta sequedad a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 64 %.

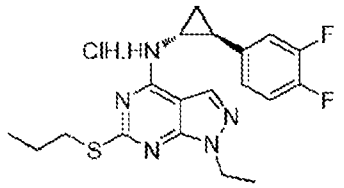
Punto de fusión: 168-172 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (t, J=7,2 Hz, 4H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$/NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (s, 1H, NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,09 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,32 (q, J=7,1 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 4,40 (hept, J=6,9 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 6,85 (d, J=6,2 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,8 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,74 (s, 1H, 3-***H***), 10,49 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH($\boldsymbol{C}H_2$)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)$\boldsymbol{C}$HPh), 25,9 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 35,3 (NH$\boldsymbol{C}$H(CH_2)CHPh), 43,0 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 100,1 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,1 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,4 (C-6).

Ejemplo 32: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl)

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**32x.HCl**)



Una solución de (**31r**) (150,0 mg, 0,38 mmoles) en THF (6 ml) se suplementó con propanotiol (0,07 ml, 0,80 mmoles) y K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se evaporó el THF hasta sequedad a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 62 %.

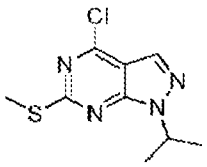
Punto de fusión: 150-154 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 4H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$/NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (s, 1H, NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,82 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,37 (s, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 3,08 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,28 (t, J=7,1 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,39 (hept, J=6,9 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 6,85 (d, J=7,0 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,8 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,73 (s, 1H, 3-***H***), 10,50 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH($\boldsymbol{C}H_2$)CHPh), 22,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,4 (NHCH($CH_2$)$\boldsymbol{C}$HPh), 33,3 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 35,3 (NH$\boldsymbol{C}$H($CH_2$)CHPh), 43,0 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 141,3 (C-1'), 149,2-150,4 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,1 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,6 (C-6).

Ejemplo 33: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl)

4-cloro-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**33j**)



A una solución de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron NaH (144 mg, 6,0 mmoles) y 2-yodopropano (0,75 ml, 7,5 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 50 °C, el acetonitrilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

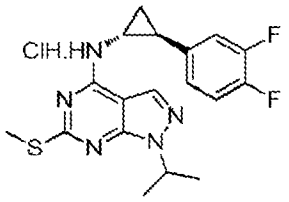
Rendimiento: 73 %.

Punto de fusión: 114-115,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 6H, CH(C***H***$_3$)$_2$), 2,62 (s, 3H, SC***H***$_3$), 5,07 (hept, J=6,6 Hz, 1H, C***H***(CH$_3$)$_2$), 8,33 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d$_6$) δ 14,4 (S***C***H$_3$), 22,1 (CH(***C***H$_3$)$_2$), 49,9 (***C***H(CH$_3$)$_2$), 110,7 (C-3a), 132,6 (C-3), 153,0-153,4 (C-4/C-7a), 169,0 (C-6).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**)



Una solución de (**33j**) (121,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 87 %.

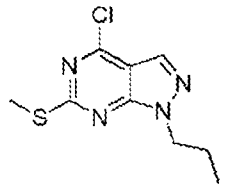
Punto de fusión: 159-163 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 1,50 (c, J = 6,7 Hz, 1H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 1,54 (d, J=6,7 Hz, 3H, NCH(C***H***$_3$)$_2$), 1,55 (d, J=6,7 Hz, 3H, NCH(C***H***$_3$)$_2$), 1,70 (ddd, J= 10,4 Hz/6,6 Hz/4,5 Hz, 1H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 2,37 (ddd, J=9,7 Hz/6,4 Hz/3,1 Hz, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,09 (dq, J=7,3 Hz/3,2 Hz, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 5,08 (hept, J=6,7 Hz, 1H, NC***H***(CH$_3$)$_2$), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (m, 1H, 2'-***H***), 7.16 (dt, J=9,6 Hz/8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,57 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 14,0 (S***C***H$_3$), 17,7 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 21,9 (CH(***C***H$_3$)$_2$), 25,4 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 35,2 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 50,1 (***C***H(CH$_3$)$_2$), 96,3 (C-3a), 114,7 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,0 (C-6'), 135,0 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 150,4 (C-7a), 154,1 (C-4), 160,4 (C-6).

Ejemplo 34: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl)

4-Cloro-1-propil-6- (metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**34j**)



A una solución de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron NaH (144 mg, 6,0 mmoles) y 1-yodopropano (0,73 ml, 7,5 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 50 °C, el acetonitrilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

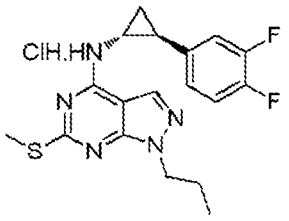
Rendimiento: 78 %.

Punto de fusión: 41-43 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,83 (t, J = 6,0 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$C***H***$_3$), 1,88 (h, J=6,1 Hz, 2H, NCH$_2$C***H***$_2$CH$_3$), 2,62 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,35 (t, J=6,2 Hz, 2H, NC***H***$_2$CH$_2$CH$_3$), 8,35 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 11,0 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,9 (S***C***H$_3$), 22,2 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 48,6 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 110,0 (C-3a), 132,4 (C-3), 153,0 (C-4), 153,5 (C-7a), 168,7 (C-6).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**34k.HCl**)



Una solución de (**34j**) (121,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (0,13 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 76 %.

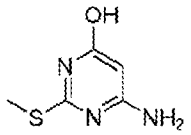
Punto de fusión: 155-159 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,51 (q, J=6,7 Hz, 1H, NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 1,69 (m, 1H, NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 1,94 (h, J=7,3 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 2,38 (ddd, J=9,6 Hz/6,4 Hz/3,0 Hz, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC***H$_3$***), 3,09 (dd, J=6,7 Hz/3,5 Hz, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,32 (m, 2H, NC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 6,85 (d, J=8,3 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (m, 1H, 2'-***H***), 7,16 (m, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,57 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 11,3 (NCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 14,0 (S***C***H$_3$), 17,6 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 22,8 (NCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,4 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 35,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 49,5 (N***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 96,1 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,0 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,5 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 151,5 (C-7a), 154,2 (C-4), 160,8 (C-6).

Ejemplo 35: síntesis de hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl)

6-Amino-2-(metiltio)pirimidin-4-ol (**35l**)



Se disolvió 6-amino-2-mercaptopirimidin-4-ol (2,5 g, 17,5 mmoles) en KOH al 10 % (25 ml) y se suplementó con yoduro de metilo (1,25 ml, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar en un baño de hielo a 5 °C, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y el precipitado resultante se filtró y se secó.

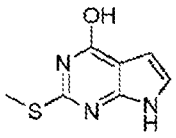
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 261-264 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,42 (s, 3H, SC***H$_3$***), 4,90 (s, 1H, C***H***), 6,44 (s, 2H, N***H$_2$***), 11,47 (s, 1H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 12,6 (S***C***H$_3$), 81,2 (C-5), 163,6 (C-2), 164,3 (C-6).

2-(Metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (**35m**)



A una suspensión de **35l** (1,57 g, 10,0 mmoles) en agua (40 ml) se añadieron acetato sódico (2,0 g, 24,5 mmoles) y una solución acuosa de cloracetaldehído al 50 % (2 ml, 14,2 mmoles). Después de 1 hora a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 5 °C y el precipitado resultante se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

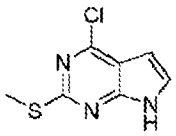
Rendimiento: 45 %.

Punto de fusión: >300 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,52 (s, 3H, SC***H***$_3$), 6,36 (m, 1H, 5-***H***), 6,91 (m, 1H, 6-***H***), 11,75 (s, 1H, N***H***), 12,03 (s, 1H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 12,8 (S***C***H$_3$), 102,0 (C-5), 104,2 (C-4a), 119,3 (C-6), 148,3 (C-7a), 154,2 (C-2), 158,8 (C-4).

4-Cloro-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**35n**)



A una solución de (**35m**) (1,0 g, 5,5 mmoles) en $POCl_3$ (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo se añadió gota a gota dietilanilina (1,0 ml, 6,2 mmoles). Después de 2 horas de agitación a 80 °C, la mezcla se vertió en hielo triturado y el precipitado resultante se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

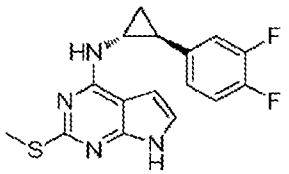
Rendimiento: 33 %.

Punto de fusión: 206-208 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,56 (s, 3H, SC***H***$_3$), 6,52 (s, 1H, 5-***H***), 7,52 (s, 1H, 6-***H***), 12,39 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,8 (S***C***H$_3$), 99,0 (C-5), 113,2 (C-4a), 126,9 (C-6), 150,4-152,7 (C-4/C-7a), 162,7 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35o'**)



Una solución de (**35n**) (200,0 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se suplementó con (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (340,0 mg, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,30 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 1 h. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

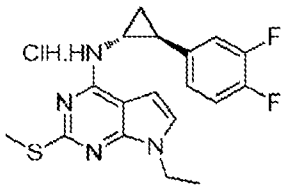
Rendimiento: 15 %.

Punto de fusión: 208-211 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,34 (m, 2H, NHCH(C***H***$_2$)CHPh), 2,03 (s, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,30 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,03 (s, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 6,40 (s, 1H, 5-***H***), 6,93 (s, 1H, 2'-***H***), 7,08 (s, 1H, 6'-***H***), 7,33 (m, 2H, 6-***H***/5'-***H)***, 7,84 (s, 1H, N***H***CH(CH$_2$) CHPh), 11,40 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 (S***C***H$_3$), 99,5 (C-5), 112,1 (C-4a), 117,0 (C-5'), 119,9 (C-2'), 122,9 (C-6'), 139,6 (C-1'), 147,0-148,3 (C-4'), 148,6-150,0 (C-3'), 162,3 (C-2).

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p.HCl)**



A una solución de (**35o'**) (166,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 5 °C en un baño de hielo, se añadieron NaH (15 mg, 0,6 mmoles) y yodoetano (0,060 ml, 0,75 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a 50 °C, el acetonitrilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El aceite resultante se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se suplementó gota a gota con una solución saturada de HCl en éter dietílico. El precipitado del compuesto del título se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó.

Rendimiento: 74 %.

Punto de fusión: 189-194 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 4H, NHCH(C***H$_2$***)CHPh/NCH$_2$C***H$_3$***), 1,66 (m, 1H, NHCH(C***H$_2$***)CHPh), 2,30 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,70 (s, 3H, SC***H$_3$***), 3,09 (m, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,22 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H$_2$***CH$_3$), 6,35 (d, J = 3,4 Hz, 1H, 5-***H***), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,87 (m, 1H, 2'-***H***), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H, 6***H***), 7,13 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H***), 9,99 (s, 1H, N***H***).

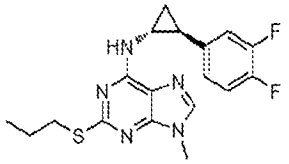
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,0 (S***C***H$_3$), 15,5 (NCH$_2$***C***H$_3$), 17,9 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 25,7 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 35,2 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 40,3 (N***C***H$_2$CH$_3$), 98,1 (C-4a), 103,4 (C-5), 114,8 (C-2'), 117,8 (C-5'), 122,0 (C-6'), 125,4 (C-6), 136,4 (C-1'), 148,3 (7a), 149,1-151,1 (C-3'/C-4'), 153,4 (C-4), 155,9 (C-2).

2. Ejemplos de derivados de pirimidinas para su uso en la prevención y el tratamiento de infección bacteriana Gram-negativa

Los siguientes ejemplos biológicos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y de ninguna manera deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

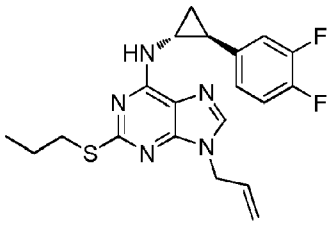
Ejemplo 1: Efectos antibacterianos de las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 junto con nonapéptido de Polimixina B sobre *Escherichia coli (ATCC8739)*: determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC).

Las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 corresponden respectivamente a las siguientes fórmulas:

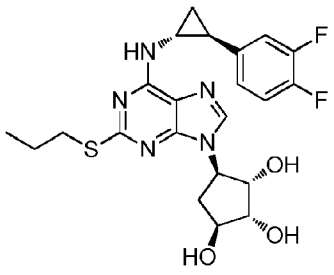


2329 (1c)

2329 es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (también denominada **1c** anteriormente)



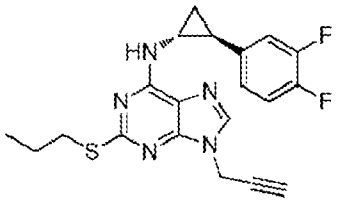
2412 (15c)



2461 (19d)

2412 es 9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (también denominada **15c)**

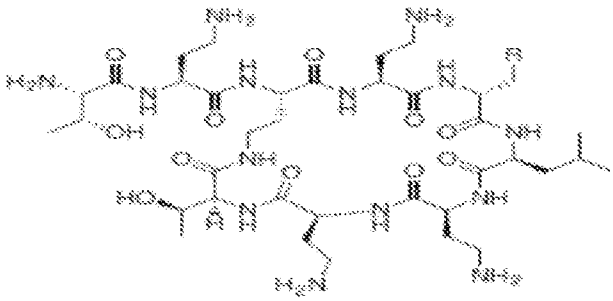
2461 es (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (también denominado **19d).**



2452 (17c)

2452 es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (también denominada **17c).**

El nonapéptido de polimixina B (PMBN) está representado por la siguiente fórmula (VII) y es producido por Sigma-Aldrich (producto P2076).



(VII)

en donde R es Ph.

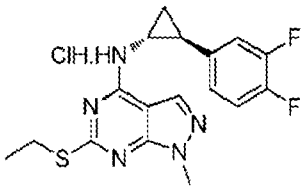
Se determinó la concentración inhibidora mínima (MIC) de las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 junto con el nonapéptido de polimixina B (PMBN) en *Escherichia coli* (ATCC 8739) según las recomendaciones de EUCAST (Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana).

Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en el medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incubó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para las moléculas 2329, 2452 y 2461 junto con PMBN frente a *Escherichia coli* (ATCC 8739) es igual a 10 µM, mientras que es 50 µM para las moléculas 2412. Las moléculas 2329, 2452, 2461 y 2412 tomadas solas en concentraciones de hasta 100 µM o 40 µg/ml de PMBN solo fueron incapaces de inhibir el crecimiento de *E. coli.*

Ejemplo 2: Efectos antibacterianos de la molécula de pirazolopirimidina 2666 junto con el nonapéptido de Polimixina B sobre *Escherichia coli* (ATCC 8739): determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC).

La molécula de pirazolopirimidina 2666 corresponde a



2666 (28x.HCl)

2666 es hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (también denominado **28x.HCl** anteriormente);

Se realizaron experimentos adicionales con el fin de determinar la concentración mínima inhibidora (MIC) que es la concentración mínima requerida para prevenir el crecimiento bacteriano.

Una sola colonia cultivada en una placa de agar Lurian-Bertani (LB) se resuspende y se cultiva en medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aeróbicas (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incuba un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aeróbicas durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incuba un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas ensayadas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin PMBN a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm (DO_{600}) en un espectrofotómetro (Victor 3-Perkin Elmer). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para 2666 junto con PMBN frente a *Escherichia coli* (ATCC 8739) es igual a 10 µM. La molécula 2666 sola en concentraciones de hasta 100 µM o 40 µg/ml de PMBN solo no inhibió el crecimiento de *E. coli.*

Ejemplo 3: Efectos antibacterianos de las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 junto con nonapéptido de Polimixina B sobre *Pseudomonas aeruginosa:* determinación de la concentración mínima inhibidora (CMI)

Se realizaron experimentos adicionales usando la cepa bacteriana Gram-negativa clínicamente relevante de *Pseudomonas aeruginosa (ATCC27853).*

Una sola colonia cultivada en una placa de agar de soja tríptico se resuspende y cultiva en medio de caldo de soja tríptico durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incuba un inóculo 1:100 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 3h (DO=0,5-0,6) y se incuba un inóculo de dilución 1:1.000, correspondiente a 1-$3x10^5$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas ensayadas en DMSO (vehículo) al 1 % con o sin PMBN a 0,5 µg/ml. Después de 28-30 h de crecimiento, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm (DO_{600}) en un espectrofotómetro (Victor 3-Perkin Elmer). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero (el blanco es el medio solo) en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 junto con PMBN frente a *Pseudomonas aeruginosa (ATCC27853)* es igual a 50 µM.

Las moléculas 2329, 2412, 2452 y 2461 solas en concentraciones de hasta 100 µM o 0,5 µg/ml de PMBN solo no inhibieron el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*.

Ejemplo 4: Efectos antibacterianos de la molécula de pirazolopirimidina 2666 junto con el nonapéptido de Polimixina B sobre *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853): determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC).

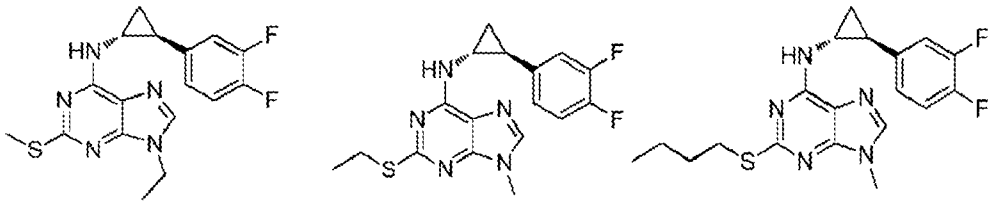
Se realizaron experimentos adicionales usando la cepa bacteriana Gram-negativa clínicamente relevante de *Pseudomonas aeruginosa (ATCC27853).*

Una sola colonia cultivada en una placa de agar de soja tríptico se resuspende y cultiva en medio de caldo de soja tríptico durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incuba un inóculo 1:100 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 3h (DO=0,5-0,6) y se incuba un inóculo de dilución 1:1.000, correspondiente a 1-$3x10^5$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas ensayadas en DMSO (vehículo) al 1 % con o sin PMBN a 0,5 µg/ml. Después de 28-30h de crecimiento, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm (DO_{600}) en un espectrofotómetro (Victor 3-Perkin Elmer). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero (el blanco es el medio solo) en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para las moléculas 2666 junto con PMBN frente a ***Pseudomonas aeruginosa*** es igual a 50 µM. La molécula 2666 sola en una concentración de hasta 100 µM o 0,5 µg/ml de PMBN solo, no inhibió el crecimiento de *P. aeruginosa*.

Ejemplo 5: Efectos antibacterianos de moléculas de purina 2511, 2525 y 2833 junto con nonapéptido de Polimixina B sobre *Escherichia coli* (ATCC8739): determinación de la concentración mínima inhibidora (MIC).

Las moléculas **2511, 2525 y 2833** corresponden respectivamente a las siguientes fórmulas:



2511 (24c) **2525 (20c)** **2833 (25c)**

2511 es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (también denominada **24c** anteriormente).

2525 es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (también denominada **20c** anteriormente);

2833 es 2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (también denominada **25c** anteriormente);

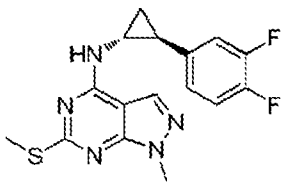
Se realizaron experimentos adicionales con el fin de determinar la Concentración Inhibidora Mínima (MIC) de las moléculas **2511, 2525 y 2833** junto con el nonapéptido de polimixina B (PMBN) proporcionado por MedChemExpress #HY-106783. La MIC se determinó sobre *Escherichia coli* (ATCC 8739) según las recomendaciones de EUCAST (Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana).

Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (OD=0,08-0,1) y se incubó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas mencionadas anteriormente en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para las moléculas **2511 y 2525** junto con PMBN contra *Escherichia coli* (ATCC 8739) es igual a 50 µM, mientras que es 90 µM para la molécula 2833. Las moléculas **2511, 2525 y 2833** tomadas solas en concentraciones de hasta 100 µM o 40 µg/ml de PMBN solo, fueron incapaces de inhibir el crecimiento de *E. coli*.

Ejemplo 6: Efectos antibacterianos de la molécula de pirazolopirimidina 2539 junto con el nonapéptido de Polimixina B (proporcionado por MedChemExpress #HY-106783) sobre *Escherichia coli* (ATCC 8739): determinación de la concentración mínima inhibidora (MIC).

La molécula de pirazolopirimidina 2539 corresponde a



2539 (27k)

2539 es *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (también denominada **27k** anteriormente);

Se realizaron experimentos adicionales con el fin de determinar la Concentración Mínima Inhibidora (MIC) que es la concentración mínima requerida para prevenir el crecimiento bacteriano.

Una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspende y se cultiva en medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incuba un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incuba un inóculo de dilución

1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de la molécula de pirazolopirimidina mencionada anteriormente en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin PMBN a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm (DO_{600}) en un espectrofotómetro (Victor 3-Perkin Elmer). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo.

Como se muestra en la Tabla 1, la MIC para 2539 junto con PMBN frente a *Escherichia coli* (ATCC 8739) es igual a 25 µM. La molécula 2539 sola en concentraciones de hasta 100 µM o 40 µg/ml de PMBN solo no inhibió el crecimiento de *E. coli*.

Tabla 1: Concentraciones mínimas inhibidoras de purinas y moléculas de pirazolopirimidina junto con PMBN frente a *E. coli y P. aeruginosa.* Se usó PMBN (nonapéptido de polimixina B) a 40 µg/ml para *E. coli* y 0,5 µg/ml para *P. aeruginosa.*

			Concentración mínima inhibidora (en µM)	
Cepas	Grupo	moléculas	sin PMBN	Con PMBN
E. coli (ATCC 8739)	Purina	2329	>100	10
		2412	>100	50
		2452	>100	10
		2461	>100	10
		2511	>100	50
		2525	>100	50
		2833	>100	90
	Pirazolo	2539	>100	25
		2666	>100	10
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853)	Purina	2329	>100	50
		2412	>100	50
		2452	>100	50
		2461	>100	50
	Pirazolo	2666	>100	50

3. Ejemplos de derivados de pirimidina para su uso en la inhibición de la formación de biopelículas de bacterias Gram-negativas con y sin nonapéptido de polimixina B

Se añadieron $1,5×10^4$ CFU de *E. coli* (ATCC 8739) en fase logarítmica temprana en un pocillo de una placa de poliestireno de 48 pocillos que contenía medio Luria Bertani (LB) suplementado con manosa al 5 % (adquirido en Sigma-aldrich # M6020-25G) y se incubó durante 48h a 37 °C. La incubación se llevó a cabo en condiciones estáticas en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas 2329 o 2666 en combinación o no con el agente penetrante nonapéptido de polimixina B (PMBN) (35 µg/ml) (proporcionado por Sigma-aldrich #P2076-5MG). Después de la incubación, se retiraron las bacterias planctónicas, que son bacterias que flotan en el medio líquido, y las bacterias adherentes se lavaron 2 veces en PBS. Se añadió entonces cristal violeta (Sigma-aldrich # C0775-25G)

(solución al 1 % en dH_2O) a los pocillos durante 15 min a RT para teñir la biopelícula. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato proporcionada por Lonza #17-516F) para eliminar el cristal violeta no unido y se añadieron 250 µl de ácido acético al 20 % y se incubaron a RT durante 10 min. La absorbancia de la solución se midió a 570 nm con un Infinite 200 PRO (Tecan) que refleja la biomasa total de la biopelícula, que corresponde a la suma de bacterias vivas y muertas. La masa de biopelícula, expresada en porcentaje, se calcula mediante la siguiente fórmula: Abs(muestra)/Abs(DMSO 1 %) * 100, en donde Abs(muestra) o Abs(DMSO) representa la diferencia entre la absorbancia de la muestra o DMSO y el blanco (el blanco es el medio solo sin bacterias).

Como se muestra en la tabla 2, la molécula de purina 2329 (5 µM) combinada con 35 µg/ml de PMBN inhibió completamente la formación de biopelículas de *E. coli* de manera sinérgica. La molécula 2329 sola no tuvo efecto, mientras que solo el PMBN (35µg/ml) solo redujo a la mitad el crecimiento de biopelícula. De manera similar, la molécula de pirazolopirimidina 2666 (10 µM) combinada con 35 µg/ml de PMBN inhibió completamente la formación de biopelícula por *E. coli* de manera sinérgica. La molécula 2666 sola no tuvo efecto sobre el crecimiento de biopelículas.

Tabla 2: Reducción de la masa de biopelícula de *E. coli* expresada en porcentaje, en presencia de diferentes concentraciones de derivados de pirimidina (2329 y 2666) con y sin nonapéptido de polimixina B (denominado P en la tabla)

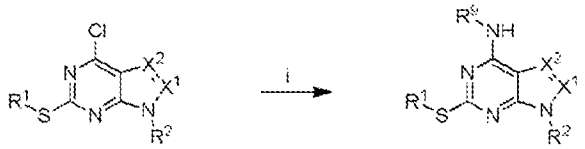
DMSO al 1 %	**PMBN 35 µg/ml**	**2329 20 µM**	**P+2329 5 µM**	**P+2329 10 µM**	**2666 20 µM**	**P+2666 5 µM**	**P+2666 10 µM**
90,97	**53,90**	**97,41**	**-1,25**	**2,96**	**100,43**	**0,40**	**1,07**
90,05	**50,87**	**107,12**	**-1,59**	**3,11**	**100,95**	**0,49**	**0,92**
109,44	**47,94**	**110,45**	**12,79**	**0,12**	**85,72**	**53,62**	**0,95**
109,53	**48,98**	**124,24**	**11,45**	**-1,01**	**87,82**	**51,67**	**-0,122**

4. Comparación de derivados de pirimidina según la presente invención con purinas divulgadas en WO2009/034386.

Hemos sintetizado 4 moléculas (84, 127, 128 y 129) a partir de WO2009/034386. En esta solicitud de patente, se describe la capacidad de 2 moléculas (25 y 81) para inhibir la enzima *MurI* de *E. faecalis, E. faecium* y *S. aureus*. Las 2 moléculas eran capaces de inhibir la actividad enzimática de isozimas de *MurI* de *E. faecalis* y *E. faecium* con concentraciones inhibitorias semimáximas (CI_{50}) iguales a 2 y 5 µM, respectivamente (Tabla 9 de WO2009/034386). Por el contrario, se reporta una CI_{50} >400 µM frente a la isozima de *MurI* de *S. aureus* para las 2 moléculas, lo que indica un fracaso para inhibir la enzima MurI de esta cepa bacteriana. WO2009/034386 no informa de ningún otro ensayo que demuestre la eficacia antibacteriana de estas moléculas de purina.

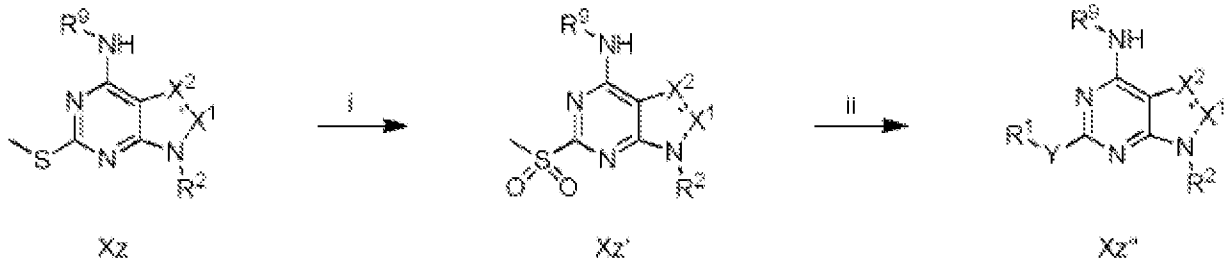
No encontramos actividad antibacteriana de las moléculas 84, 127, 128 y 129 frente a *E. coli* (ATCC8739).

Las moléculas 84, 127, 128 y 129 se sintetizaron según una ruta química similar a la descrita en la presente invención, con la excepción de que la sustitución nucleófila del átomo de cloro en Xb se lleva a cabo por otra amina.



Xb Xz

Cuando R^1 es = CH_3, los compuestos sustituidos con alcoxi correspondientes **Xz"** en donde Y = O se proporcionaron partiendo de **Xz** según el esquema 6 siguiente:

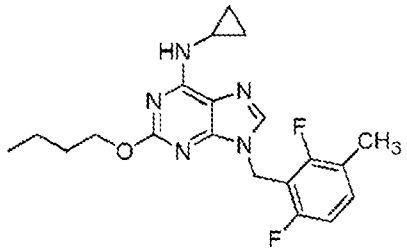


Xz Xz' Xz"

Esquema 6

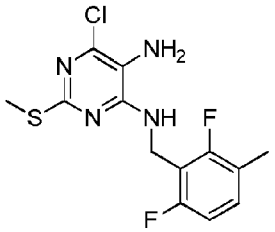
Ejemplo 1:

2-butoxi-*N*- ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9*H*-purin-6-amina (38z")



Hemos sintetizado **38z"** (molécula **129** en WO2009/034386) que lleva un anillo ciclopropilo unido al átomo de nitrógeno unido en la posición 6 del anillo heterociclo. La estructura química de este compuesto es la más estrechamente relacionada con la de los compuestos descritos en la presente solicitud.

6-Cloro-N^4-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**38a**)



Se disolvió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmoles) en metanol (10 ml) y se suplementó con 2,6-difluoro-3-metilbencilamina (0,80 ml, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se introdujo en un recipiente sellado y se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de la concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

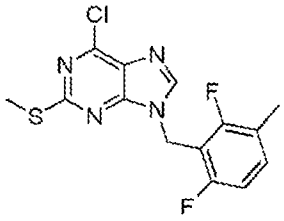
Rendimiento: 95 %.

Punto de fusión: 190-192 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,38 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,61 (d, J=4,8 Hz, 2H, NHC***H***$_2$), 4,85 (s, 2H, N***H***$_2$), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,27 (m, 2H, N***H***CH_2/4'-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,4 (S***C***H_3), 13,8 (***C***H_3), 33,1 (NH***C***H_2), 110,8 (C-5'), 113,4 (C-1'), 120,1 (C-5), 120,2 (C-3'), 130,8 (C-4'), 137,5 (C-6), 151,8 (C-4), 155,5 (C-2), 158,5-159,9 (C-2'/C-6').

6-Cloro-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metiltio)-9*H*-purina (**38b**)



Una solución de (**38a**) (331,0 mg, 1 mmol) en ácido acético (3,0 ml) y ortoformiato de trietilo (3,0 ml, 18 mmoles) se calentó a una temperatura de 130 °C a reflujo durante 3 horas. Después de la destilación de ácido acético y ortoformiato de trietilo al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

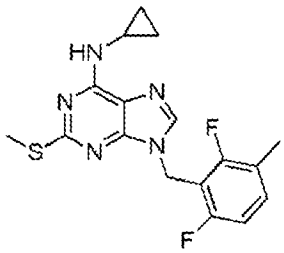
Rendimiento: 66 %.

Punto de fusión: 124-126 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,19 (s, 3H, CH$_3$), 2,52 (s, 3H, SC***H***$_3$), 5,52 (s, 2H, NC***H***$_2$), 7,05 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,34 (q, J=8,4 Hz, 1H, 4'-***H***), 8,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,6 (***C***H$_3$), 13,8 (S***C***H$_3$), 35,9 (N***C***H$_2$), 110,6 (C-1'), 111,1 (m, C-5'), 120,6 (C-3'), 127,6 (C-5), 132,2 (C-4'), 149,0 (C-4), 152,5 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 164,7 (C-2).

N-Ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**38z**)



Una solución de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se suplementó con ciclopropilamina (0,07 ml, 1,0 mmol) y trietilamina (0,10 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 5 horas. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

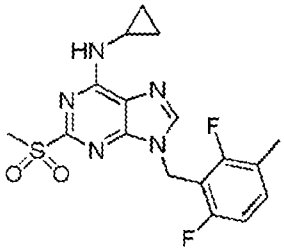
Rendimiento: 86 %.

Punto de fusión: 150-152 °C.

^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,60 (m, 2H, CH(C***H***$_2$)$_2$), 0,86 (m, 2H, CH(C***H***$_2$)$_2$), 2,23 (s, 3H, C***H***$_3$), 2,60 (s, 3H, SC***H***$_3$), 3,06 (bs, 1H, C***H***(CH$_2$)$_2$), 5,36 (s, 2H, NC***H***$_2$), 5,77 (bs, 1H, N***H***), 6,83 (t, J=8,3 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,14 (q, J=8,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,66 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 7,6 (CH(***C***H$_2$)$_2$), 14,3 (***C***H$_3$), 14,6 (S***C***H$_3$), 24,4 (***C***H(CH$_2$)$_2$), 35,1 (N***C***H$_2$), 111,1 (C-5'), 111,2 (C-1'), 117,1 (C-5), 121,1 (C-3'), 132,0 (C-4'), 138,8 (C-8), 155,2 (C-4), 159,0-160,4 (C-2'/C-6'), 166,0 (C-2).

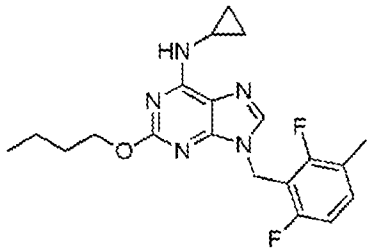
N-Ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**38z'**)



Una solución de (**38z**) (195,0 mg, 0,54 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (208,0 mg, 1,20 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y el cloruro de metileno se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se aplicó en la siguiente etapa (**38z''**) sin purificación adicional.

Rendimiento: 69 %.

2-Butoxi-*N*-ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9*H*-purin-6-amina (**38z"**)



Se disolvió sodio metálico (46,0 mg, 2 mmoles) en butan-1-ol (3 ml) en un baño helado y se añadió (**37z'**) (150,0 mg, 0,38 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 75 %.

Punto de fusión: 123-125 °C.

La conformidad y la pureza del compuesto **38z"** se ensayó mediante espectroscopia de RMN y análisis elemental y se presenta a continuación:

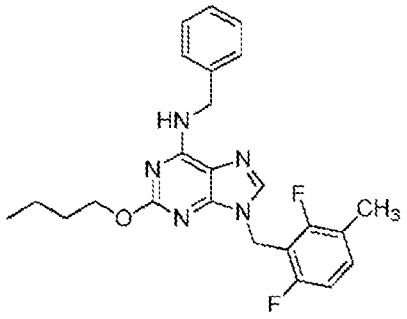
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,60 (m, 2H, CH(C***H***$_2$)$_2$), 0,86 (m, 2H, CH(C***H***$_2$)$_2$), 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,50 (h, J=7,4 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,81 (p, J=7,0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,23 (s, 3H, C***H***$_3$), 3,06 (bs, 1H, C***H***$(CH_2)_2$), 4,38 (t, J=6,9 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 5,32 (s, 2H, NC***H***$_2$), 5,75 (bs, 1H, N***H***), 6,83 (td, J=8,7 Hz/1,1 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,14 (q, J=8,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 7,6 (CH(***C***$H_2)_2$), 14,1 ($OCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 14,3 (***C***H_3), 19,4 (OCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 24,2 (CH(***C***$H_2)_2$), 31,2 (OCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 34,8 (N***C***H_2), 67,2 (O***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (C-5'), 111,3 (C-1'), 115,8 (C-5), 121,2 (C-3'), 132,0 (C-4'), 138,4 (C-8), 156,8 (C-4), 158,7-160,6 (C-2'/C-6'), 160,7 (C-2).

Anal. ($C_{20}H_{23}F_2N_5O$) teórico: C, 62,00; H, 5,98; N, 18,08. Encontrado: C, 61,97; H, 6,07; N, 18,03.

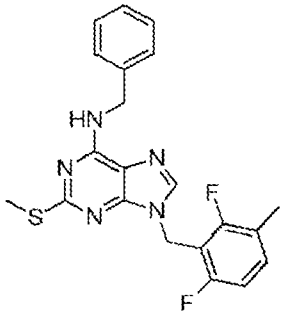
La molécula **38z"** (molécula **129** en WO2009/034386) se ensayó para determinar su potencial actividad antibacteriana determinando una concentración mínima inhibidora eventual según los protocolos recomendados por EUCAST para evaluar la eficacia de los antibióticos contra cepas bacterianas. Se determinó la MIC para 38z" (molécula 129 en: WO2009/034386) junto con el nonapéptido de polimixina B (PMBN) proporcionado por Sigma-aldrich #P2076-5MG en *Escherichia coli* (ATCC 8739). Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en el medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se cultivó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔOD a 600 nm igual a cero, en donde ΔOD es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo. No se encontró actividad antibacteriana frente a la cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) cuando la molécula 38z" se usó a concentraciones de hasta 100 µM.

Ejemplo 2: N-bencil-2-butoxi-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9H-purin-6-amina (39z")



Hemos sintetizado el compuesto 127 **(39z")** informado en WO2009/034386.

N-Bencil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**39z**)



Una solución de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se suplementó con bencilamina (0,09 ml, 1,0 mmol) y trietilamina (0,10 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 5 horas. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

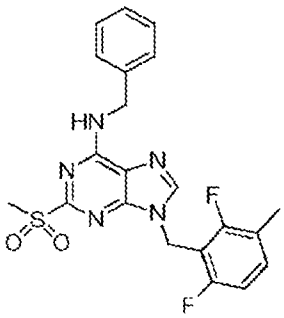
Rendimiento: 78 %.

Punto de fusión: 164-165,5 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,18 (s, 3H, C***H***$_3$), 2,38 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,61 (s, 2H, NHC***H***$_2$), 5,37 (s, 2H, NC***H***$_2$), 6,17 (bs, 1H, N***H***CH$_2$), 7,02 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,27-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 8,06 (s, 1H, 8-***H***), 8,42 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 13,7 (***C***H$_3$), 35,0 (N***C***H$_2$), 42,9 (NH***C***H$_2$), 111,0 (d, J = 21 Hz, C-5''), 111,4 (t, J = 19 Hz, C-1''), 116,4 (C-5), 120,5 (C-3''), 126,6 (C-4'), 127,3 (C-2'/C-6'), 128,2 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,8 (C-8), 139,9 (C-1'), 149,5 (C-4), 153,6 (C-6), 158,2-159,6 (dd, J = 248 Hz/7 Hz, C-2'), 158,3-159,7 (dd, J = 247 Hz/7 Hz, C-6'), 164,0 (C-2).

N-Bencil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**39z'**)



Una solución de (**39z**) (180,0 mg, 0,41 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (155,0 mg, 0,90 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano.

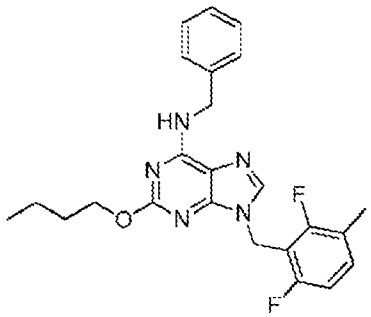
Rendimiento: 65 %.

Punto de fusión: 143-144 °C

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,18 (s, 3H, C***H***$_3$), 3,24 (s, 3H, SO$_2$C***H***$_3$), 4,69 (d, J=6,1 Hz, 2H, NHC***H***$_2$), 5,48 (s, 2H, NC***H***$_2$), 6,17 (bs, 1H, N***H***CH$_2$), 7,04 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,22 (t, J=7,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,28-7,38 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 8,39 (s, 1H, 8-***H***), 9,10 (t, J=6,1 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,7 (***C***H$_3$), 35,5 (N***C***H$_2$), 38,9 (SO)$_2$***C***H$_3$), 43,4 (NH***C***H$_2$), 111,0 (C-1''), 111,1 (d, J = 21 Hz, C-5''), 119,7 (C-5), 120,7 (d, J = 17 Hz, C-3''), 126,9 (C-4'), 127,6 (C-2'/C-6'), 128,3 (C-3'/C-5'), 132,1 (C-4''), 139,2 (C-1'), 143,2 (C-8), 147,8 (C-4), 154,3 (C-6), 158,2-159,6 (C-2'/C-6'), 159,4 (C-2).

N-Bencil-2-butoxi-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9*H*-purin-6-amina (**39z''**)



Se disolvió sodio metálico en 1-butanol (3 ml) en un baño de hielo y se añadió (**39z'**) (150,0 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 72 %.

Punto de fusión: 124-127,5 °C

La conformidad y la pureza del compuesto 127 se comprobó mediante espectroscopia de RMN y análisis elemental (véase más adelante):

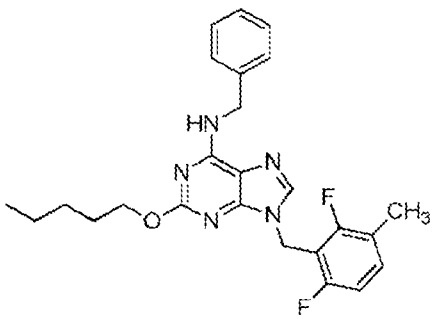
^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,34 (h, J=7,0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,60 (p, J=6,9 Hz, 2H, $OCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,18 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 4,14 (t, J=6,7 Hz, 2H, $OC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,60 (d, J=4,5 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}$), 5,32 (s, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}$), 7,01 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,19 (t, J=7,1 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,26-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 7,96 (s, 1H, 8-***H***), 8,33 (t, J=5,0 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,7 ($\boldsymbol{C}H_3/OCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 18,7 ($OCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,5 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 34,8 ($N\boldsymbol{C}H_2$), 42,9 ($NH\boldsymbol{C}H_2$), 67,8 ($O\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (d, J = 21 Hz, C-5''), 111,5 (t, J = 19 Hz, C-1''), 115,1 (C-5), 120,5 (d, J = 18 Hz, C-3''), 126,6 (C-4'), 127,1 (C-2'/C-6'), 128,2 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,3 (C-1'), 140,1 (C-8), 150,3 (C-4), 155,1 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 161,4 (C-2).

Anal. ($C_{24}H_{25}F_2N_5O$) teórico: C, 65,89; H, 5,76; N, 16,01. Enontrado: C, 65,98; H, 6,03; N, 16,24.

La molécula **39z''** (molécula **127** en WO2009/034386) se ensayó para determinar su potencial actividad antibacteriana determinando una concentración mínima inhibidora eventual según los protocolos recomendados por EUCAST para evaluar la eficacia de los antibióticos contra cepas bacterianas. Se determinó la MIC para **39z''** (molécula **127** en WO2009/034386) junto con el nonapéptido de polimixina B (PMBN) proporcionado por Sigma-aldrich #P2076-5MG en *Escherichia coli* (ATCC 8739). Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en el medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incubó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo. No se encontró actividad antibacteriana frente a la cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) cuando la molécula 39z'' se usó a concentraciones de hasta 100 µM.

Ejemplo 3: N-bencil-9-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2(pentiloxi)-9H-purin-6-amina (40z'')



Hemos sintetizado el compuesto 128 **(40z'')** informado en WO2009/034386.

Se disolvió sodio metálico en 1-pentanol (3 ml) en un baño de hielo y se añadió (**39z'**) (150,0 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 68 %.

Punto de fusión: 112-114 °C

La conformidad y la pureza del compuesto 128 se comprobó mediante espectroscopia de RMN y análisis elemental (véase más adelante):

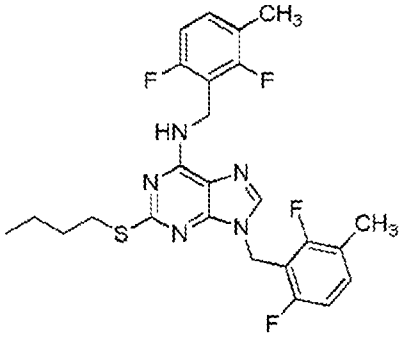
^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2C\mathbf{H_3}$), 1,30 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2C\mathbf{H_2}CH_3$/$OCH_2CH_2C\mathbf{H_2}CH_2CH_3$), 1,62 (m, 2H, $OCH_2C\mathbf{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 2,18 (s, 3H, $C\mathbf{H_3}$), 4,14 (t, J=6,7 Hz, 2H, $OC\mathbf{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,60 (d, J=4,4 Hz, 2H, $NHC\mathbf{H_2}$), 5,32 (s, 2H, $NC\mathbf{H_2}$), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,19 (t, J=7,1 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,26-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 7,96 (s, 1H, 8-***H***), 8,33 (t, J=5,0 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,7 ($\mathbf{C}H_3$), 13,9 ($OCH)_2CH_2CH_2CH_2\mathbf{C}H_3$), 21,9 ($OCH_2CH_2CH_2\mathbf{C}H_2CH_3$), 27,7 ($OCH_2CH_2\mathbf{C}H_2CH_2CH_3$), 28,2 ($OCH_2\mathbf{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 34,8 ($N\mathbf{C}H_2$), 42,9 ($NH\mathbf{C}H_2$), 66,1 ($O\mathbf{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (dd, J = 21 Hz/3 Hz, C-5''), 111,5 (t, J = 19 Hz, C-1''), 115,1 (C-5), 120,5 (dd, J = 18 Hz/3 Hz, C-3''), 126,6 (C-4'), 127,1 (C-2'/C-6'), 128,1 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,3 (C-1'), 140,1 (C-8), 150,4 (C-4), 155,1 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 161,3 (C-2).

Anal. ($C_{25}H_{27}F_2N_5O$) teórico: C, 66,50; H, 6,03; N, 15,51. Encontrado: C, 66,60; H, 6,36; N, 15,88.

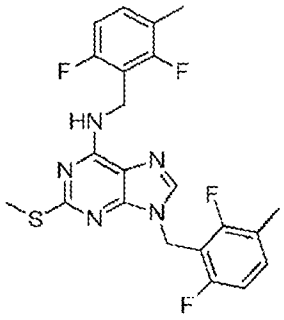
La molécula **40z''** (molécula **128** en WO2009/034386) se ensayó para determinar su potencial actividad antibacteriana determinando una concentración mínima inhibidora eventual según los protocolos recomendados por EUCAST para evaluar la eficacia de los antibióticos contra cepas bacterianas. Se determinó **40z''** (molécula **127** en WO2009/034386) junto al nonapéptido de polimixina B (PMBN) proporcionado por Sigma-aldrich #P2076-5MG en *Escherichia coli* (ATCC 8739). Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en el medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incubó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a 3x10^6 CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo. No se encontró actividad antibacteriana frente a la cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) cuando la molécula 40z'' se usó a concentraciones de hasta 100 µM.

Ejemplo 4: 2-(butiltio)-N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9H-purin-6-amina (41z'')



Hemos sintetizado el compuesto 84 **(41z'')** informado en WO2009/034386.

N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**41z**)



Una solución de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se suplementó con 2,6-difluoro-3-metilbencilamina (0,135 ml, 1,0 mmol) y trietilamina (0,10 ml) y después se calentó a 90 °C a reflujo durante 5 horas. Después de la destilación de acetonitrilo y trietilamina al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

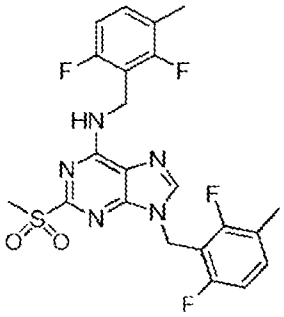
Rendimiento: 75 %.

Punto de fusión: 151-153 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,17 (s, 3H, C***H***$_3$), 2,18 (s, 3H, C***H***$_3$), 2,40 (s, 3H, SC***H***$_3$), 4,65 (bs, 2H, NHC***H***$_2$), 5,37 (s, 2H, NC***H***$_2$), 6,93 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,21 (m, 1H, 4'-***H***), 7,31 (m, 1H, 4''-***H***), 8,04 (s, 1H, 8-***H***), 8,22 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (S***C***H$_3$), 13,7 (***C***H$_3$), 13,8 (***C***H$_3$), 32,2 (NH***C***H$_2$), 35,1 (N***C***H$_2$), 110,6 (d, J = 21 Hz, C-5'), 111,0 (dd, J = 21 Hz/3 Hz, C-5''), 111,4 (t, J = 19 Hz, C-1''), 113,9 (t, J = 17 Hz, C-1'), 116,4 (C-5), 120,0 (dd, J = 18 Hz/4 Hz, C-3'), 120,5 (dd, J = 17 Hz/3 Hz, C-3''), 130,4 (C-4'), 131,8 (C-4''), 139,8 (C-8), 149,5 (C-4), 153,2 (C-6), 158,3-159,7 (C-6'/C-6''), 158,6-160,0 (C-2'/C-2''), 164,0 (C-2).

N,9-bis (2,6-difluoro-3-metilbencil)-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**41z'**)



Una solución de (**39z**) (180,0 mg, 0,39 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo y se suplementó con ácido 3-cloroperbenzoico (155,0 mg, 0,90 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó con una solución de NaOH 0,1 M (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano.

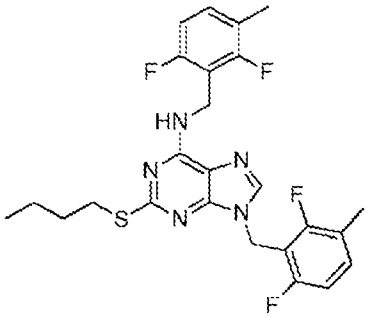
Rendimiento: 72 %.

Punto de fusión: 183-185 °C

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,17 (s, 3H, C***H***$_3$), 2,18 (s, 3H, C***H***$_3$), 3,28 (s, 3H, SO$_2$C***H***$_3$), 4,74 (d, J=4,9 Hz, 2H, NHC***H***$_2$), 5,48 (s, 2H, NC***H***$_2$), 6,95 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,04 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,23 (m, 1H, 4'-***H***), 7,33 (m, 1H, 4''-***H***), 8,37 (s, 1H, 8-***H***), 8,97 (t, J=4,3 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,7 (***C***H$_3$), 13,8 (***C***H$_3$), 32,5 (NH***C***H$_2$), 35,5 (N***C***H$_2$), 38,8 (SO)$_2$***C***H$_3$), 110,7 (dd, J = 22 Hz/3 Hz, C-5'), 110,9 (t, J = 19 Hz, C-1''), 111,1 (dd, J = 21 Hz/4 Hz, C-5''), 113,3 (t, J = 20 Hz, C-1'), 119,7 (C-5), 120,1 (dd, J = 19 Hz/5 Hz, C-3'), 120,7 (dd, J = 17 Hz/3 Hz, C-3''), 130,6 (t, J = 8 Hz, C-4'), 132,2 (t, J = 8 Hz, C-4''), 143,2 (C-8), 147,9 (C-4), 154,0 (C-6), 154,0 (C-6), 158,2-159,6 (dd, J=249 Hz/7 Hz, C-6'/C-6''), 158,5-159,9 (dd, J=247 Hz/9 Hz, C-2'/C-2''), 159,3 (C-2).

2-(Butiltio)-*N*,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbencil)-9*H*-purin-6-amina (**41z''**)



Una solución de (**41z'**) (150,0 mg, 0,30 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se suplementó con K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmoles) y butanotiol (0,08 ml, 0,75 mmoles). Después de agitar a 100 °C durante 4 horas en un recipiente sellado, la mezcla se evaporó y se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 65 %.

Punto de fusión: 127,5-129,5 °C

La conformidad y la pureza del compuesto 84 se comprobó mediante espectroscopia de RMN y análisis elemental (véase más adelante):

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $OCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,59 (p, J=7,4 Hz, 2H, $OCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,17 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 2,18 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 3,03 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,65 (s, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}$), 5,37 (s, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}$), 6,93 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5"-***H***), 7,21 (m, 1H, 4'-***H***), 7,31 (m, 1H, 4"-***H***), 8,03 (s, 1H, 8-***H***), 8,19 (bs, J=4,3 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,6 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,7 ($\boldsymbol{C}H_3$), 13,8 ($\boldsymbol{C}H_3$), 21,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 32,2 ($NH\boldsymbol{C}H_2$), 35,0 ($N\boldsymbol{C}H_2$), 110,6 (dd, J = 23 Hz/3 Hz, C-5'), 111,0 (dd, J = 21 Hz/3 Hz, C-5"), 111,5 (t, J = 19 Hz, C-1"), 113,8 (C-1'), 120,0 (C-5/C-3'), 120,5 (dd, J = 18 Hz/3 Hz, C-3"), 130,4 (C-4'), 131,8 (C-4"), 139,8 (C-8), 149,5 (C-4), 153,3 (C-6), 158,2-159,6 (C-6'/C-6"), 158,6-160,0 (C-2'/C-2"), 163,6 (C-2).

Anal. ($C_{25}H_{25}F_4N_5S$) teórico: C, 59,63; H, 5,00; N, 13,91; S, 6,37. Encontrado: C, 59,46; H, 5,12; N, 13,92; S, 6,11.

La molécula **41z"** (molécula 84 en WO2009/034386) se ensayó para determinar su potencial actividad antibacteriana determinando una concentración mínima inhibidora eventual según los protocolos recomendados por EUCAST para evaluar la eficacia de los antibióticos contra cepas bacterianas. Se determinó **41z"** (molécula 84 en WO2009/034386) junto con el nonapéptido de polimixina B (PMBN) proporcionado por Sigma-aldrich #P2076-5MG en *Escherichia coli* (ATCC 8739). Brevemente, una sola colonia cultivada en una placa de agar Luria-Bertani (LB) se resuspendió y se cultivó en el medio LB durante la noche (O/N) en condiciones aerobias (37 °C con agitación a 220 rpm), al día siguiente se incubó un inóculo 1:50 en caldo Mueller-Hinton (MHB) en condiciones aerobias durante 1h30 (DO=0,08-0,1) y se incubó un inóculo de dilución 1:300, correspondiente a $3x10^6$ CFU/ml en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de las moléculas en DMSO al 1 % (vehículo) con o sin nonapéptido de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Después del crecimiento O/N, se midió la DO de cada cultivo a 600 nm en un espectrofotómetro (DO_{600}). La MIC representa la concentración a la que no hay crecimiento visible de bacterias, es decir, ΔDO a 600 nm igual a cero, en donde ΔDO es la diferencia entre la densidad óptica (DO) resultante con la molécula junto con PMBN, y la densidad óptica (DO) del blanco (el blanco es el medio) solo. No se encontró actividad antibacteriana frente a la cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) cuando la molécula 41z" se usó a concentraciones de hasta 100 µM.

Ejemplo 5. Experimentos de tiempo-muerte: Comparación de derivados de pirimidina según la presente invención con ampicilina como antibiótico bactericida contra E. coli.

Para evaluar el efecto bactericida de las moléculas 2329 y 2666 sobre bacterias Gram-negativas, expusimos un inóculo de $1x10^8$ CFU/ml de *E. coli* (ATCC 8739) a 5 veces la MIC de una u otra molécula en combinación con 50 µg/ml de PMBN en medio Luria-Bertani (LB). *E. coli* se cultivó durante 240 min a 37 °C con agitación a 220 rpm.

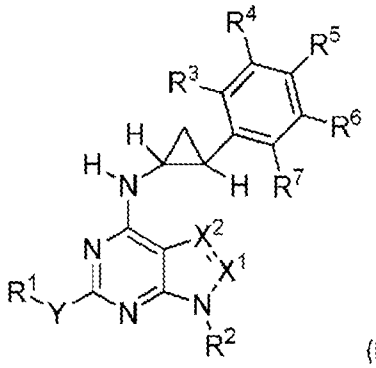
Se tomó una alícuota del cultivo antes de la adición de las moléculas ensayadas y después de 30, 90, 150 y 240 min de incubación.

La alícuota de cultivo diluida se extendió sobre una placa de agar LB para evaluar el número de CFU en cada punto de tiempo. Estos números se representan como Log (c.f.u. de *E. coli* por ml) en la Fig. 3, que ilustra el efecto antibacteriano de las moléculas ensayadas.

El efecto antibacteriano de las moléculas también se comparó con 100 µg/ml de ampicilina (AMP) proporcionada por Sigma-aldrich #A0166-5G. El efecto antibacteriano de los ***derivados de pirimidina*** 2329 y 2666 combinados con nonapéptido de Polimixina B (llamado P en la figura 3) en *Escherichia coli (ATCC8739)* es sorprendentemente similar a la ampicilina.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirimidina representado por la fórmula (I)



(I)

O isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, o sales de amonio alquiladas del mismo;

para su uso junto con un agente de penetración en la membrana en un tratamiento o prevención de infección bacteriana Gram-negativa en un mamífero huésped que necesita dicho tratamiento o prevención,

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C1-6, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$.

2. El derivado de pirimidina para su uso según la reivindicación 1, en donde R^3 y R^7 son hidrógeno y R^4 y R^5 son independientemente un halógeno.

3. El derivado de pirimidina para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde X^1 es CH o CR^8 y X^2 es N.

4. El derivado de pirimidina para su uso según la reivindicación 3 seleccionado de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c);

9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (6c);

9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c);

9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c);

9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c);

9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c);

9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c);

9-ciclohexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propoxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

5. El derivado de pirimidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 seleccionado de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

6. El derivado de pirimidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que se selecciona de

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c); o

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d).

7. El derivado de pirimidina para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde X^1 es N y X^2 es CH o CR^8, preferiblemente en donde el derivado de pirimidina se selecciona de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1.*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos, lo más preferiblemente, en donde el derivado de pirimidina se selecciona de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas de los mismos, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas de los mismos.

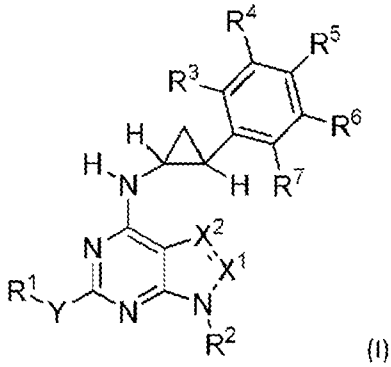
8. El derivado de pirimidina para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde X^1 y X^2 son CH o CR^8, preferiblemente en donde el derivado de pirimidina se selecciona de

hidrocloruro de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl);

o isómeros ópticos, mezclas racémicas del mismo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables o sales de amonio alquiladas del mismo.

9. El derivado de pirimidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 y R^7 son H y R^4, R^5 es un flúor.

10. Uso de un derivado de pirimidina representado por la fórmula (I)



(I)

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

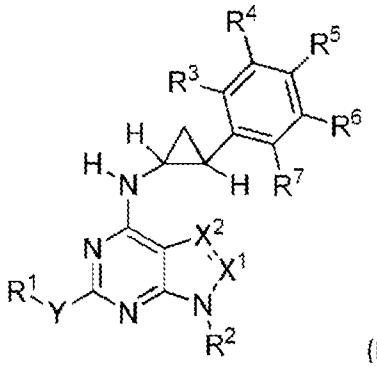
-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

junto con un agente de penetración en la membrana ex vivo como inhibidor del crecimiento bacteriano Gram-negativo en la formación de biopelículas en una superficie de un dispositivo médico.

11. Un método para matar o prevenir el crecimiento bacteriano Gram-negativo en la formación de biopelículas que comprende aplicar sobre una superficie de un dispositivo médico, preferiblemente un dispositivo cardiovascular, una cantidad eficaz de derivados de pirimidina representados por la fórmula (I) junto con un agente de penetración en la membrana



(I)

en donde:

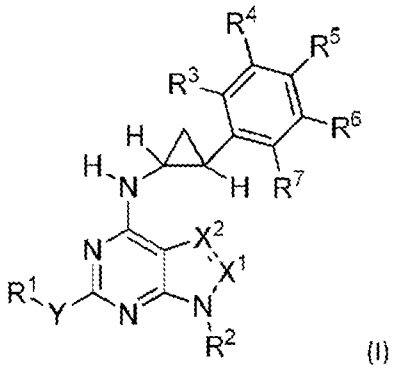
X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$, en donde dicho método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

12. El derivado de pirimidina representado por la fórmula (I) para su uso junto con un agente de penetración en la membrana en el diagnóstico o pronóstico de una infección bacteriana Gram-negativa



(I)

en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH, CR^8 en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}; con la excepción de que, si uno de X^1 o X^2 es igual a N, entonces el resto de X^1 o X^2 se seleccionan de CH, CR^8;

-Y- es -O- o -S-;

R^1 y R^2 son independientemente alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, cicloalquilo-C_{3-6}, arilo, aril-alquilo-C_{1-6} en donde el resto alquilo o cicloalquilo está opcionalmente mono o polisustituido con OH o un halógeno y el resto arilo está opcionalmente mono o polisustituido con un halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son independientemente H, un halógeno, un alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ o $-SO_2N(R^8)_2$; y

en donde el derivado de pirimidina comprende un marcador detectable.

13. El derivado de pirimidina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 12, en donde el agente de penetración en la membrana es nonapéptido de polimixina B.

14. El método según la reivindicación 11, en donde el agente de penetración en la membrana es nonapéptido de polimixina B.

15. El método según la reivindicación 11 o 14, en donde el dispositivo médico es una válvula cardiaca protésica o un catéter.

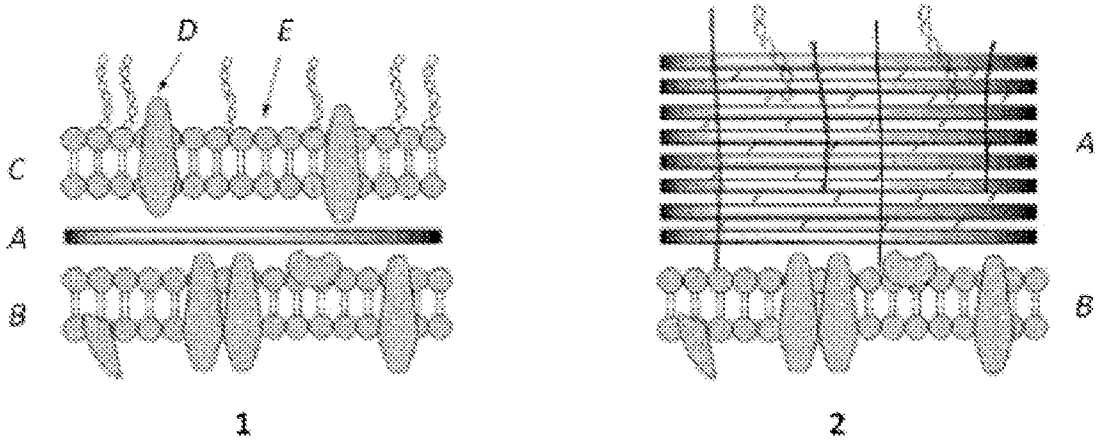

D
E
C
A
B
1
A
B
2

FIG. 1

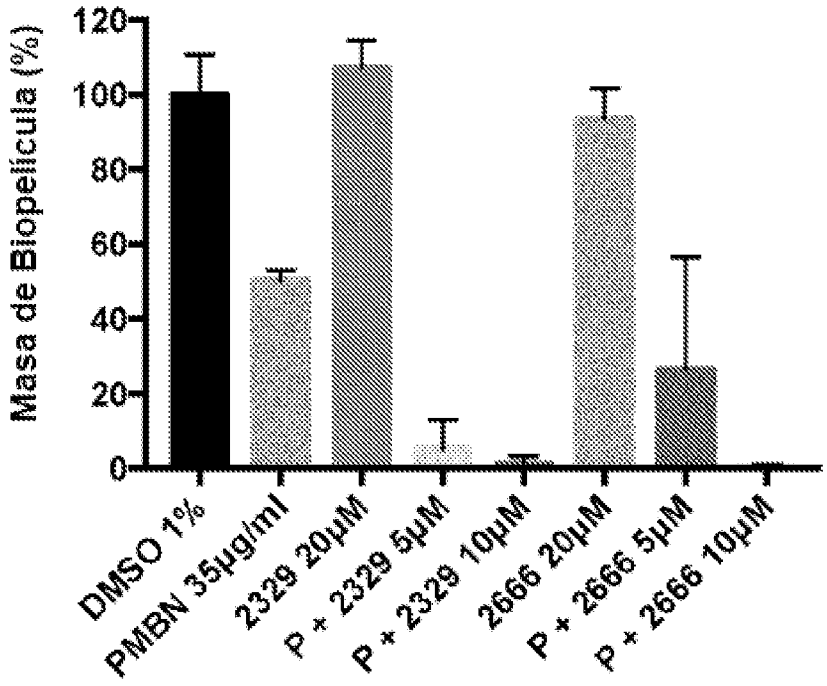

Masa de Biopelícula (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO 1%
PMBN 35µg/ml
2329 20µM
P + 2329 5µM
P + 2329 10µM
2666 20µM
P + 2666 5µM
P + 2666 10µM

FIG. 2

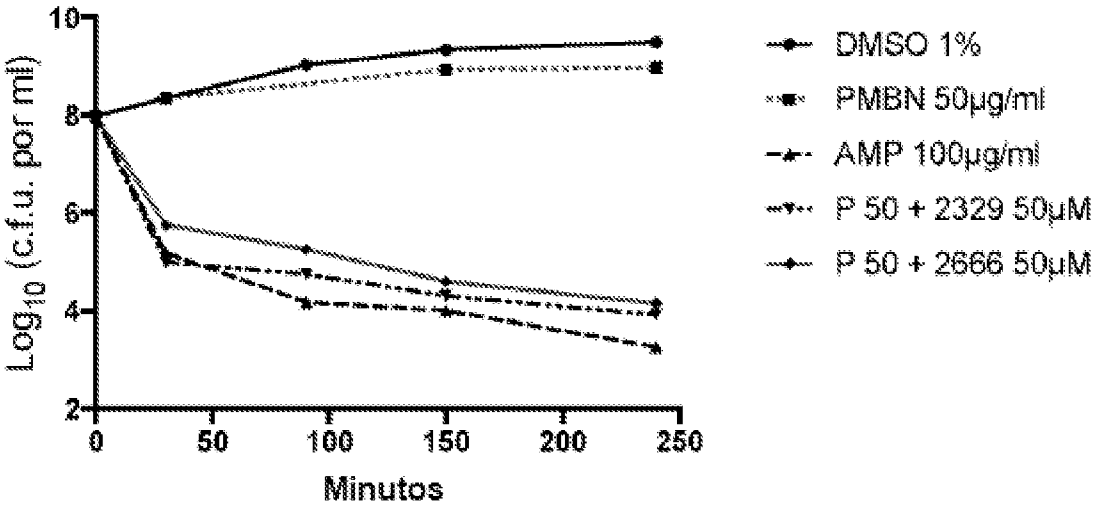

10
8
6
4
2
Log10 (c.f.u. por ml)
0
50
100
150
200
250
Minutos
DMSO 1%
PMBN 50µg/ml
AMP 100µg/ml
P 50 + 2329 50µM
P 50 + 2666 50µM

FIG.3