



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 931**

(51) Int. Cl.:

C07H 19/16 (2006.01)

C07D 473/38 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03724994 .3**

(96) Fecha de presentación : **10.04.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1492803**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

(54) Título: **Nuevos análogos de nitrobenciltioinosina.**

(30) Prioridad: **10.04.2002 EP 02076420**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE
Universiteit Leiden

(72) Inventor/es: **Pütz, Claudia;**
Sundermann, Corinna;
Sundermann, Bernd;
Ijzerman, Adriaan, Pieter;
Tromp, Reynier y
Von Frijtag Drabbe Künzel, Jacobien

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 307 931 T3

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

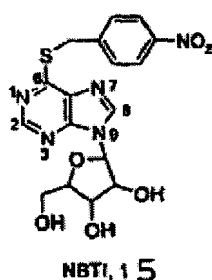
DESCRIPCIÓN

Nuevos análogos de nitrobenciltioinosina.

Esta invención se refiere a nuevos análogos o derivados de nitrobenciltioinosina, a la utilización de estos nuevos análogos de nitrobenciltioinosina para el tratamiento del dolor y de otras enfermedades, así como a productos farmacéuticos que comprenden al menos un nuevo análogo de nitrobenciltioinosina.

El tratamiento de las condiciones de dolor es de gran importancia en medicina. Existe actualmente una necesidad mundial de terapias del dolor adicionales. La necesidad urgente de un tratamiento de las condiciones de dolor orientado hacia un objetivo que es un derecho para el paciente, que se debe entender como un tratamiento satisfactorio y con éxito del dolor para los pacientes, viene documentada en el gran número de trabajos científicos que han aparecido recientemente y durante años en el campo de la analgesia aplicada o en la investigación básica sobre la nocicepción.

El transporte facilitado mediado por un vehículo de los nucleósidos a través de las membranas celulares de los mamíferos puede ser inhibido por diversos ligandos, entre los que se incluyen derivados de nucleósidos tales como nitrobenciltioinosina (NBTI, 1)¹



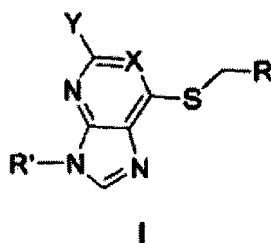
y compuestos sin nucleósidos, que incluyen sustancias comerciales tales como dipiridamol y dilazep^{II,III}. Estos compuestos contribuyen a las acciones fisiológicas de la adenosina. A través del bloqueo de la proteína de transporte, aumentan la concentración extracelular de adenosina. Este incremento en los niveles de adenosina provoca una profunda ocupación de los receptores de adenosina, a través de los cuales la adenosina ejerce muchos de sus efectos fisiológicos. La alta hidrofiliidad de la NBTI y demás inhibidores del transporte, sin embargo, puede impedir su penetración en el SNC, en el que la adenosina está implicada, por ejemplo, en contrarrestar el dolor neuropático.

Un estudio anterior indicaba que un grupo nitro preferentemente en la posición 4 de la parte bencilo de la NBTI es un factor fundamental en la determinación de la potencia de inhibición del transporte de nucleósidos en los eritrocitos humanos^{IV,V}. Para obtener más información sobre la interacción de la NBTI con el sitio de unión asociado al transportador de nucleósidos, sustituimos sistemáticamente un número de sustituyentes en C6 y N9. También se preparó el análogo 1-desaza-2-cloro de NBTI. El objetivo principal consistía en proporcionar sustancias con una menor polaridad, al mismo tiempo que se mantenía la afinidad sustancial para la proteína de transporte.

No obstante, el objetivo principal subyacente de la presente invención consistía en encontrar una sustancia que sirviera en el tratamiento del dolor, pero además otras indicaciones, así como composiciones farmacéuticas para este tratamiento.

Se ha descubierto ahora que los nuevos derivados de nitrobenciltioinosina son sorprendentemente útiles en el tratamiento del dolor, pero además en otras indicaciones.

Por tanto, el principal objeto de la invención consiste en un derivado de nitrobenciltioinosina según la fórmula I



donde

X se selecciona de entre CH o N;

ES 2 307 931 T3

Y se selecciona de entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₃, -OC₂H₅, -CH₃, -C₂H₅;

R se selecciona de entre fenilo condensado con un heteroarilo, mono- o multi-sustituido con OH, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -CH₃, -C₂H₅ o no sustituido;

R' se selecciona de entre ribosa no sustituida; n-butilo o 4-butanol; ciclopentilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirranilo no sustituidos; bencilo no sustituido o mono- o di-sustituido con NO₂, F, fenilo, I, Cl, trifluorometoxi, trifluorometilo o metoxi; o -butil-O-tetrahidropirranilo;

opcionalmente en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada;

en la forma mostrada o en forma de ácido o base o en forma de sal, en especial de sal fisiológicamente aceptable, o en forma de solvato, en particular de hidrato.

Estos derivados de nitrobenziltioinosina son sorprendentemente eficaces en el tratamiento del dolor y en otras indicaciones. Los inhibidores del transporte de nucleósidos tienen un potencial como medicamentos intensificadores de la actividad de la adenosina en el SNC. Como tal, se emplean en el tratamiento del dolor crónico y/o neuropático, de la epilepsia y demás trastornos asociados al SNC. A menudo, los ligandos actualmente disponibles son muy hidrofílicos, impidiendo el paso sustancial de la barrera hematoencefálica. En esta invención, los derivados de acuerdo con la invención muestran una hidrofiliidad reducida. Numerosos compuestos demostraron tener afinidades en el rango nanomolar, consiguiéndose una reducción sustancial en la polaridad, siendo prometedor que tengan características más favorables en cuanto a la absorción y la distribución.

En el sentido de esta invención, alquilo- o cicloalquilo se refiere a carbohidratos saturados o insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos que no están sustituidos, o están mono o multisustituidos. Alquilo (C₁₋₂) designa alquilo C1- ó C2; alquilo(C₁₋₃) es alquilo C1-, C2- ó C3; alquilo(C₁₋₄) es alquilo C1-, C2-, C3- ó C4; alquilo(C₁₋₅) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4- ó C5; alquilo(C₁₋₆) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, ó C6; alquilo(C₁₋₇) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7; alquilo(C₁₋₈) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8; alquilo (C₁₋₁₀) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10; y alquilo(C₁₋₁₈) es alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18. Además, cicloalquilo(C₃₋₄) designa cicloalquilo C3- o C4; cicloalquilo(C₃₋₅) es cicloalquilo C3-, C4-, o C5; cicloalquilo(C₃₋₆) es cicloalquilo C3-, C4-, C5- o C6; cicloalquilo(C₃₋₇) es cicloalquilo C3-, C4-, C5-, C6-, o C7; cicloalquilo(C₃₋₈) es cicloalquilo C3-, C4-, C5-, C6-, C7 o C8; cicloalquilo(C₄₋₅) es cicloalquilo C4- o C5; cicloalquilo(C₄₋₆) es cicloalquilo C4-, C5- o C6; cicloalquilo(C₄₋₇) es cicloalquilo C4-, C5-, C6- o C7; cicloalquilo(C₅₋₆) es cicloalquilo C5 o C6; y cicloalquilo(C₅₋₇) es cicloalquilo C5-, C6- o C7. Con respecto al cicloalquilo, el término cicloalquilo incluye también cicloalquilos saturados en los que 1 ó 2 átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo, S, N u O. Cicloalquilo incluye también un grupos cicloalquilo mono o poliinsaturados preferentemente, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el anillo cicloalquilo no sea un sistema aromático. Preferentemente los grupos alquilo o cicloalquilo se seleccionan de entre metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH y pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

Con respecto a alquilo y cicloalquilo, si no se definen de otro modo, se entiende que el término “sustituido” en el contexto de la presente invención significa la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y se entiende que la expresión grupos “multisustituidos” significa que la sustitución tiene lugar de forma múltiple con el mismo o con distintos sustituyentes, en distintos átomos así como en el mismo átomo, por ejemplo triple sustitución en el mismo átomo de C, como es el caso de CF₃, o en distintas posiciones, como es el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Al respecto, los sustituyentes particularmente preferentes son F, Cl y OH.

Se entiende que el término (CH₂)₃₋₆ significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y se entiende que el término (CH₂)₁₋₄ significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Se entiende que el término grupo arilo se refiere a un sistema de anillos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en también uno de los anillos solamente. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los grupos 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos.

Se entiende que el término grupo heteroarilo alude a un sistema de anillos heterocíclicos con al menos un anillo insaturado conteniendo uno o más heteroátomos del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y que pueden estar también mono o poli sustituidos. Ejemplos de grupos heteroarilos que se pueden mencionar incluyen furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

ES 2 307 931 T3

Al respecto, se entiende que el término sustituido referente a arilo y heteroarilo significa la sustitución en el arilo o heteroarilo con R^{23} , OR^{23} , un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $NR^{24}R^{25}$, un alquilo (C_{1-6}) (saturado), un alcoxi(C_{1-6}), un cicloalcoxi(C_{3-8}), un cicloalquilo(C_{3-8}) o un alquilenos(C_{2-6}).

A este respecto, el grupo R^{23} denota H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo enlazado por medio de un grupo alquilenos(C_{1-3}), donde estos grupos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

los grupos R^{24} y R^{25} , idénticos o diferentes, denotan H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo enlazado por medio de un grupo alquilenos(C_{1-3}), donde estos grupos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

o los grupos R^{24} y R^{25} denotan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$, ó $(CH_2)_{3-6}$, y

el grupo R^{26} denota H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un grupo alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo enlazado por medio de un grupo alquilenos(C_{1-3}), donde estos grupos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

Se entiende que el término sal significa cualquier forma del constituyente activo de acuerdo con la invención en la que éste adopta una forma iónica o se carga y se enlaza a un contraión (un catión o anión), y está presente en solución. Se entiende también que el término incluye complejos del constituyente activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se forman a través de interacciones iónicas.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término sal fisiológicamente compatible con cationes o bases significa sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, generalmente un ácido (desprotonado), como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, y que es fisiológicamente compatible, en especial cuando se utiliza en humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinotérreos, pero también de NH_4^+ , y en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos significa sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, generalmente protonados, por ejemplo en el átomo de nitrógeno, como catión, con al menos un anión, que es fisiológicamente compatible, en especial cuando se utiliza en humanos y/o mamíferos. En el contexto de la presente invención, se entiende particularmente que el término indica la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, a saber, sales del constituyente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles, en especial si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de ácidos específicos son las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,4-benzodisotiazol-3-ona (ácido sacarínico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Es particularmente preferente la sal clorhidrato.

En una realización preferente de un derivado de acuerdo con la invención, R se selecciona de entre fenilo no sustituido o monosustituido con Cl, condensado con $=N-O-N=$, $=N-O-CH=$, $=N-S-CH=$, $=N-S-CBr=$, $N=CH-NH-$ o $-N=CH-S-$.

En una realización preferente de un derivado de acuerdo con la invención, Y se selecciona de entre H o Cl.

En una realización preferente de un derivado de acuerdo con la invención, X se selecciona de entre N.

En una realización preferente, el derivado se selecciona de entre el grupo siguiente:

- 2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isoxazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isoxazol-7-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,

ES 2 307 931 T3

- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3*H*-benzoimidazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3*H*-Benzoimidazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzotiazol-6-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina,
- 6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina,
- 6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina.

Los derivados de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención no son tóxicos y sorprendentemente son eficaces en el tratamiento del dolor y en otras indicaciones. Por tanto, otro objeto de la invención consiste en una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención como ingrediente activo, así como opcionalmente al menos un material auxiliar y/o aditivo.

El material auxiliar y/o aditivo se puede seleccionar de entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, glidantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, saborizantes tales como azúcares, antioxidantes y/o ligantes. En caso de un supositorio, éste puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o agentes conservantes, emulsionantes y/o vehículos para la aplicación parenteral. La elección de estos materiales auxiliares y/o aditivos, así como de las cantidades que se han de emplear depende de cómo se va a aplicar la composición farmacéutica.

Como ejemplos se incluyen aquí la aplicación oral o parenteral, como pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar para una administración tópica o sistémica, en especial para una aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular y/o intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral, pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.

Para el tratamiento, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar preferentemente en forma de emplasto y/o gasa, proporcionando una oclusión de la piel quemada o herida.

Para la aplicación oral, son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas masticables, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabes. Las soluciones, suspensiones, preparaciones secas rápidamente reconstituibles y las pulverizaciones son apropiadas, entre otras, para la administración parenteral. Los compuestos de acuerdo con la invención como precipitados en una forma disuelta o en un parche, opcionalmente con la adición de agentes que favorecen la penetración dérmica, son ejemplos de formas de administración percutáneas adecuadas. Las aplicaciones dérmicas incluyen, entre otras, ungüentos, geles, cremas, lociones, suspensiones, emulsiones, mientras que la forma preferente para la administración rectal es un supositorio. Por tanto, en un objeto preferente de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra en forma de ungüento, gel, crema, loción, suspensión, emulsión, supositorio, solución, tableta, tableta masticable, gragea, cápsula, gránulos, gotas, zumo y/o jarabe.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden liberar de forma retardada a partir de las formas de preparación que se pueden administrar tal como se ha mencionado más arriba, en particular vía oral, rectal o percutánea. Las formulaciones retardadas son objetos preferentes de la invención.

La cantidad de ingrediente activo que ha de ser administrada al paciente varía según su peso, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 1 a 500 mg del ingrediente activo por kilogramo.

Otro objeto preferente de la invención consiste en composiciones farmacéuticas que contienen al menos del 0,05 al 90,0% de ingrediente activo.

Los derivados de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención son sorprendentemente eficaces en el tratamiento del dolor y de otras indicaciones. Por tanto, una realización adicional de la invención comprende la utilización de los derivados de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, crónico y/o neuropático.

Otra realización de la invención comprende la utilización de los derivados de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención para el tratamiento de la epilepsia y de otros trastornos asociados al SNC, así como para la neuroprotección o la cardioprotección.

Además, la invención se refiere a un método de tratamiento donde se utilizan los derivados de nitrobenziltioinosina de acuerdo con la invención, en particular para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, crónico y/o

neuropático; en el tratamiento de la epilepsia y de otros trastornos asociados al SNC, así como para la neuroprotección o la cardioprotección.

El Anexo I siguiente forma parte integrante de la descripción y de los ejemplos de esta invención.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención sin restringir el objeto de la misma.

Ejemplos y Figuras

Ejemplo 0)

Síntesis Básica

Observación

Todos los Ejemplos 1 a 25 y 27 se realizaron de acuerdo con el Ejemplo 53. Los Ejemplos 26 y 28 a 51 se llevaron a cabo de acuerdo con o como variación de las siguientes síntesis A a C.

Síntesis A

Síntesis de 9-bencil-6-(4-nitrobenciltio)purina, dos pasos

6-(4-nitrobenciltio)purina

Después de agitar una mezcla de 30 mmol de monohidrato de 6-mercaptopurina (5,12 g) y 30 mmol de K₂CO₃ anhidro (4,12 g) en 25 ml de DMF seca durante 5 minutos, se añadieron 30 mmol de bromuro de 4-nitrobencilo (6,48 g). Después de agitación durante 4 horas, se añadieron 200 ml de H₂O. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con EtOAc y CH₂Cl₂, seguido de secado a vacío. Rendimiento: 91% - polvo blanco.

Pto. fus.: 239°C (Dec.), Lit.: 244-247°C [1]; 262°C [2].

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 4,80 (s, 2H, CH₂S), 7,76 (d, J = 8,8, 2H, CH Ph), 8,18 (d, J = 8,8, 2H, CH Ph), 8,48 (s, 1H, H-2), 8,74 (s, 1H, H-8).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ = 30,7; 123,5; 129,2; 130,2; 143,7; 146,5; 146,6; 150,5; 151,4; 156,5

9-bencil-6-(4-nitrobenciltio)purina

A una suspensión de 1 mmol de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 40 mg) en 4 ml de DMF seca se añadió 1 mmol de 6-(4-nitrobenciltio)purina (0,29 g). Después de la adición de 1,2 mmol de bromuro de bencilo (205 mg; 143 ml), se mantuvo la reacción bajo agitación durante toda la noche. Después de la adición de 15 ml de H₂O, se extrajo el producto con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; éter pet. 40-60/EtOAc 1/1, v/v).

Síntesis B

Síntesis de 6-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina

6-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina

Después de agitar una mezcla de 30 mmol de monohidrato de 6-mercaptopurina (5,12 g) y 30 mmol de K₂CO₃ anhidro (4,12 g) en 25 ml de DMF seca durante 5 minutos, se añadieron 30 mmol de bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (6,48 g). Después de agitación durante 4 horas, se añadieron 200 ml de H₂O. Se separó por filtración el sólido obtenido y se lavó con EtOAc y CH₂Cl₂, seguido de secado al vacío.

Síntesis C

Síntesis de 6-bencil-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina, dos pasos

6-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina

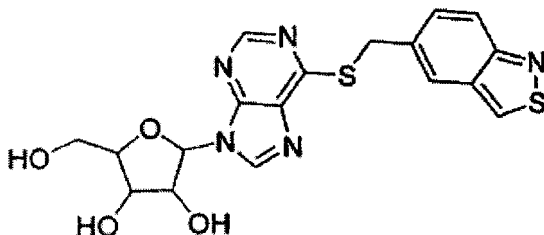
Después de agitar una mezcla de 30 mmol de monohidrato de 6-mercaptopurina (5,12 g) y 30 mmol de K₂CO₃ anhidro (4,12 g) en 25 ml de DMF seca durante 5 minutos, se añadieron 30 mmol de bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (6,48 g). Después de agitación durante 4 horas, se añadieron 200 ml de H₂O. Se separó por filtración el sólido obtenido y se lavó con EtOAc y CH₂Cl₂, seguido del secado al vacío.

ES 2 307 931 T3

9-bencil-6-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina

A una suspensión de 1 mmol de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 40 mg) en 4 ml de DMF seca, se añadió 1 mmol de 6-(3-trifluorometoxibencilsulfanil)purina (0,29 g). Después de añadir 1,2 mmol de bromuro de bencilo (205 mg; 143 ml), se mantuvo bajo agitación la reacción durante toda la noche. Después de añadir 15 ml de H₂O, se extrajo el producto con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (sílice; éter pet. 40-60/EtOAc 1/1, v/v).

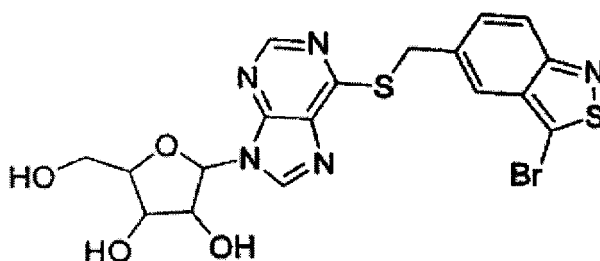
Ejemplo 1)



2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

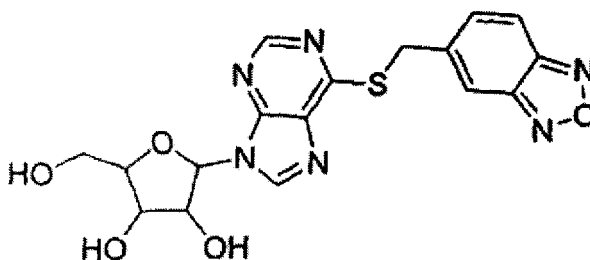
Ejemplo 2)



2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

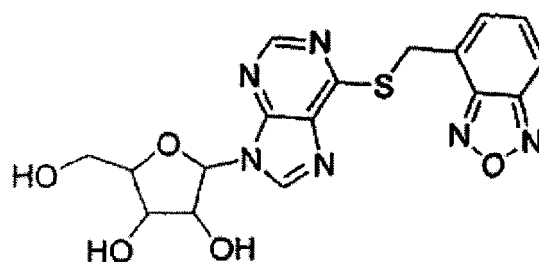
Ejemplo 3)



2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

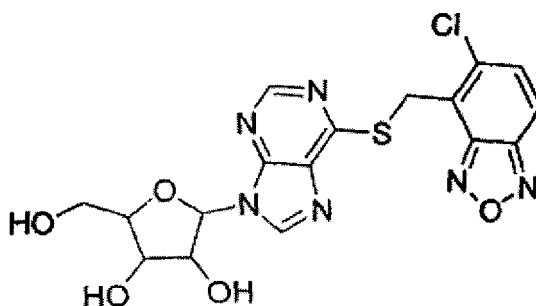
Ejemplo 4)



2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

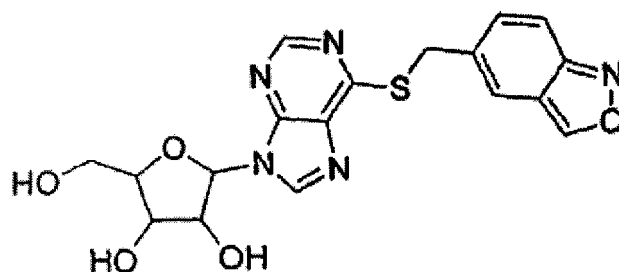
Ejemplo 5)



2-[6-(5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

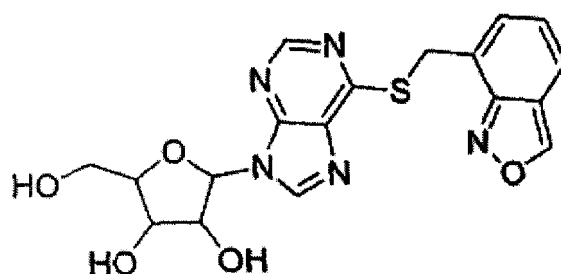
Ejemplo 6)



2-[6-(benzo[c]isoxazol-5-ylmethylthio)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

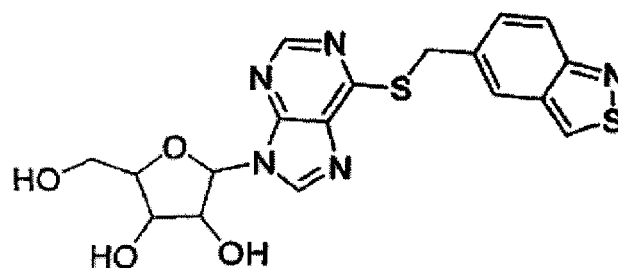
Ejemplo 7)



2-[6-(benzo[c]isoxazol-7-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

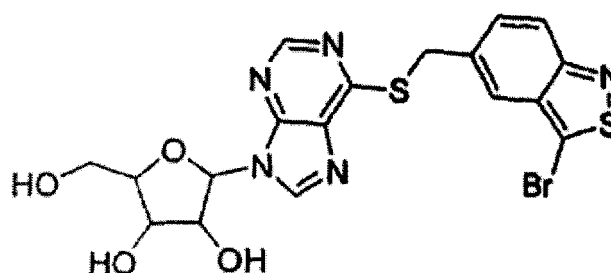
Ejemplo 8)



2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

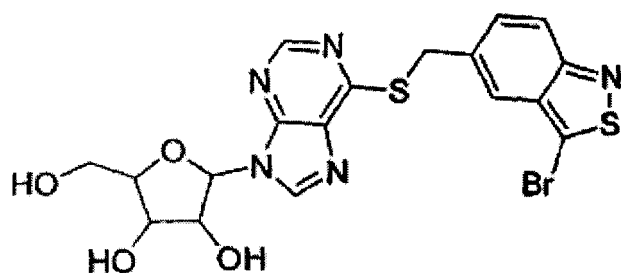
Ejemplo 9)



2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

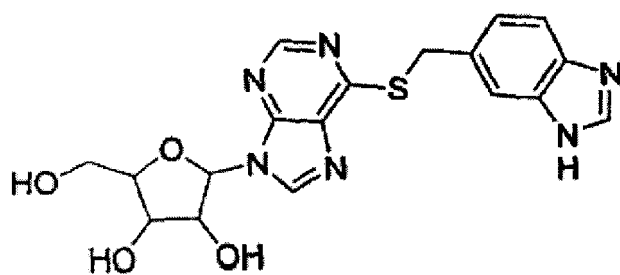
Ejemplo 10)



2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

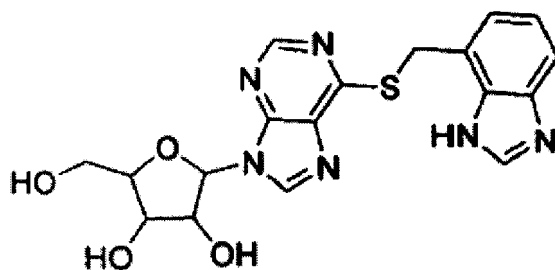
Ejemplo 11)



2-[6-(3H-benzoimidazol-5-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

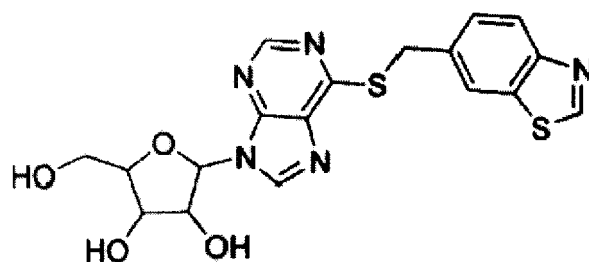
Ejemplo 12)



2-[6-(3H-benzoimidazol-4-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

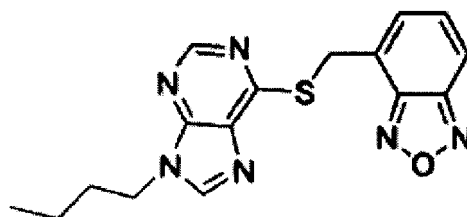
Ejemplo 13)



2-[6-(benzotiazol-6-ylmethylsulfanyl)purin-9-yl]-5-hidroxitometil-tetrahidrofuran-3,4-diol

Realizado según el Ejemplo 53.

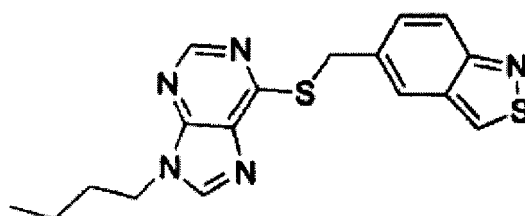
Ejemplo 20)



6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylmethylsulfanyl)-9-butil-9H-purina

Realizado según el Ejemplo 53.

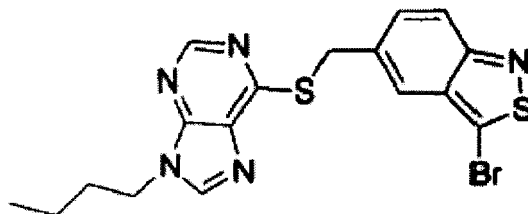
Ejemplo 21)



6-(benzo[c]isotiazol-5-ylmethylsulfanyl)-9-butil-9H-purina

Realizado según el Ejemplo 53.

Ejemplo 22)



15 6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ylmethylsulfanyl)-9-butyl-9H-purina

Realizado según el Ejemplo 53.

20 Ejemplo 52)

Ensayo y Datos

Ensayo

25 Se sometieron a prueba todos los productos finales según los Ejemplos 1-51 en el ensayo de unión de radioligando siguiente: se utilizaron membranas de eritrocitos humanos como fuente rica de proteína de transporte de nucleósidos con [³H]NBTI como radioligando (Valor K_D: 0,59 ± 0,07 nM).

- 30
- 100 ml de compuesto o tampón
 - 100 ml de [³H]NBTI 1,5 nM
 - 100 ml de tampón (50 mM Tris.HCl, pH 7,4)
- 35
- 100 ml de membranas de eritrocitos

Después de 30 minutos de incubación a 25°C:

- 40
- filtración sobre filtros Whatman GF/C (50 mM Tris.HCl utilizado para lavado)
 - filtros en viales
- 45
- 3,5 ml de líquido de escintilación
 - recuento en contador beta después de 2 horas

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

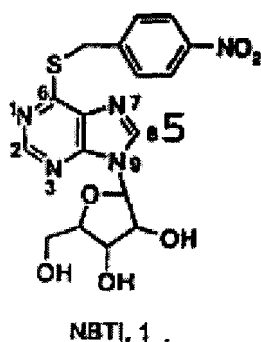
65

Datos

Ejemplo	Enlace (Transportador de Nucleósidos (Ki))
1	108 nM
2	42 nM
3	10 nM
4	1,5 nM
5	9,7 nM
6	25 nM
7	96 nM
8	666 nM
9	108 nM
10	42 nM
11	191 nM
12	42% (10 μ M)
13	165 nM
20	5600 nM
21	3100 nM
22	682 nM

Ejemplo 53)

Otros ejemplos

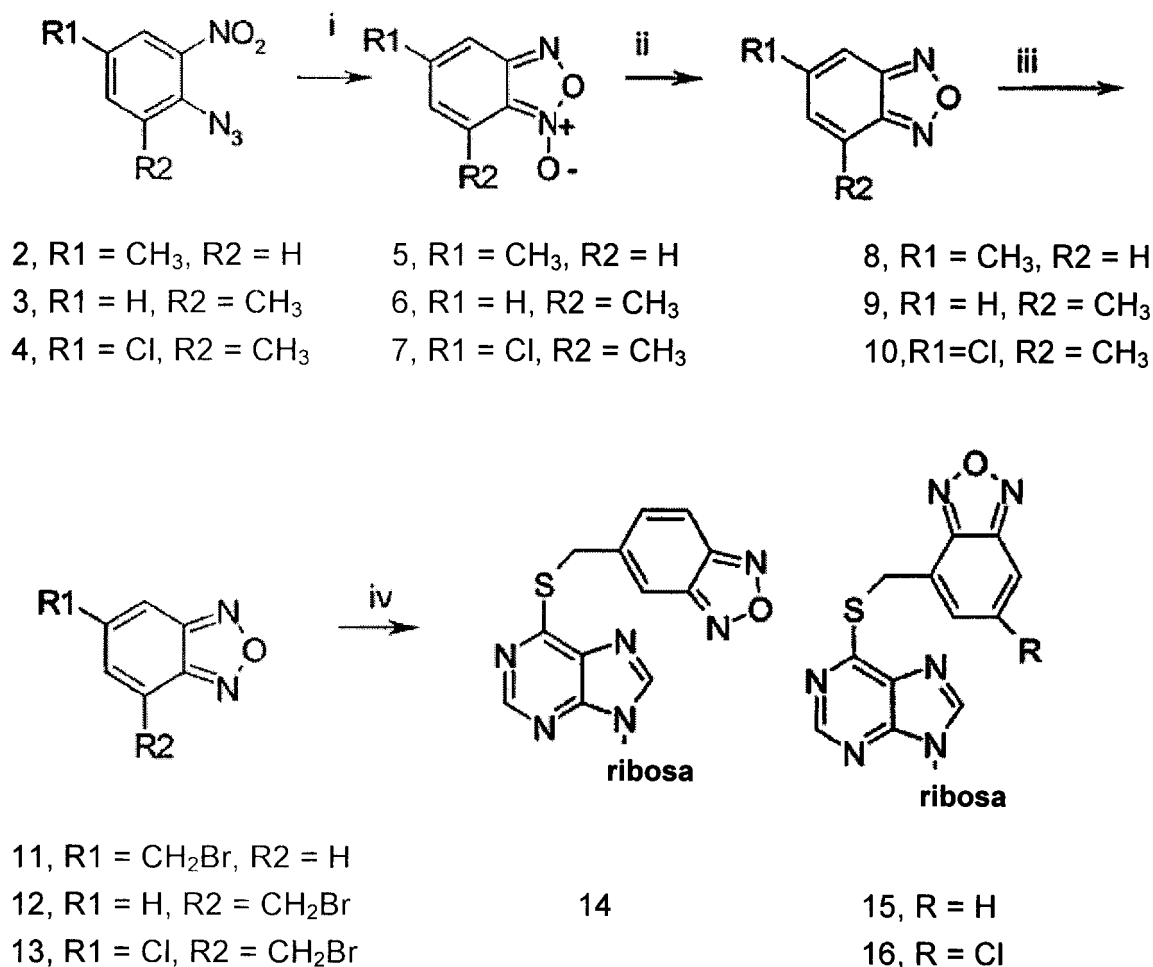


Síntesis química: La primera modificación fue la conversión del grupo nitro en la parte 4-nitrobencilo de un sistema de anillo benzoxadiazol (compuestos 14-16, Esquema 1). Esta es una funcionalidad cíclica que se parece al grupo nitro. La ciclocondensación de la azida apropiada (compuestos 2-4) en tolueno en ebullición produjo benzofuroxanos (compuestos 5-7)^{vi}.

El reflujo en etanol en presencia de trietilfosfito resultó en la desoxigenación en benzofurazano 8. La brominación bencílica de este compuesto se realizó en presencia de N-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo^{vii}. Finalmente, el acoplamiento del bromuro resultante con 6-mercaptopurina-ribósido se realizó en DMF a Temperatura ambiente (T.a.)^{viii}.

Esquema 1

Preparación de análogos de benzofurazano

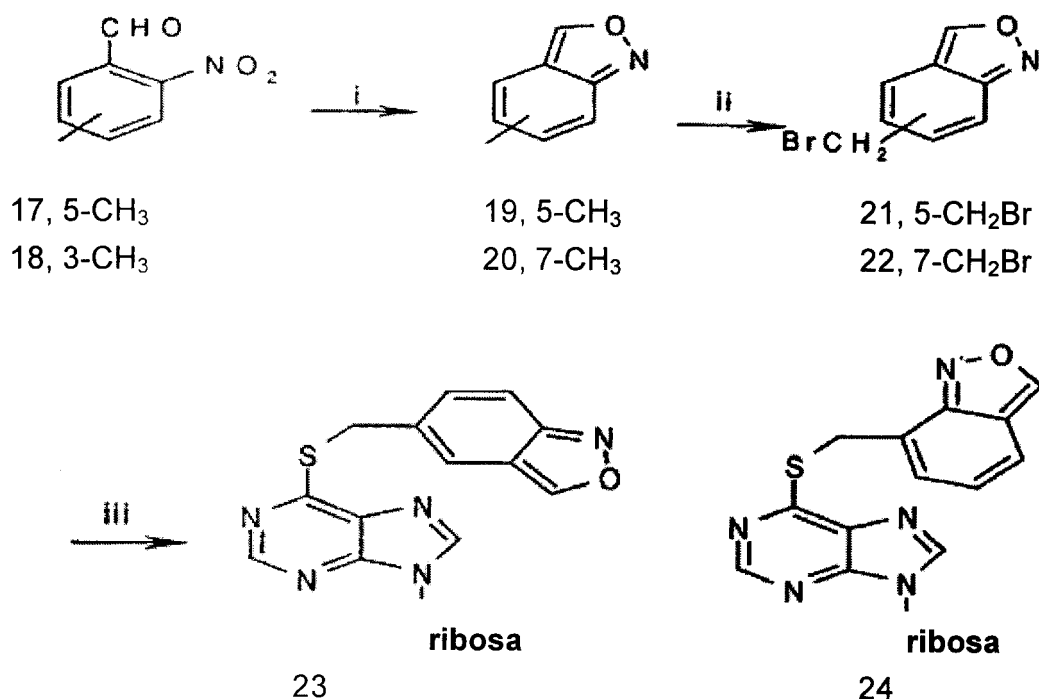


i) Tolueno, reflujo, 2 horas; ii) P(OEt)₃, etanol, reflujo, 30 minutos; iii) NBS, Bz₂O₂, CCl₄, N₂, reflujo, 18 horas; iv) 6-mercaptopurina-ribósido, K₂CO₃, DMF, T.a.

Las siguientes series de análogos de la NBTI fueron los compuestos 23 y 24 (Esquema 2). Estos análogos desaza de los sustituyentes benzoxadiazol se obtuvieron mediante acoplamiento de bromometil-2,1-benzisoxazol con 6-mercaptopurina-ribósido. Este bromuro se preparó por cierre de anillo del *orto*-nitrobenzaldehído apropiado (17-18) en presencia de cloruro de estaño(II) y brominación posterior con NBS^{ix}.

Esquema 2

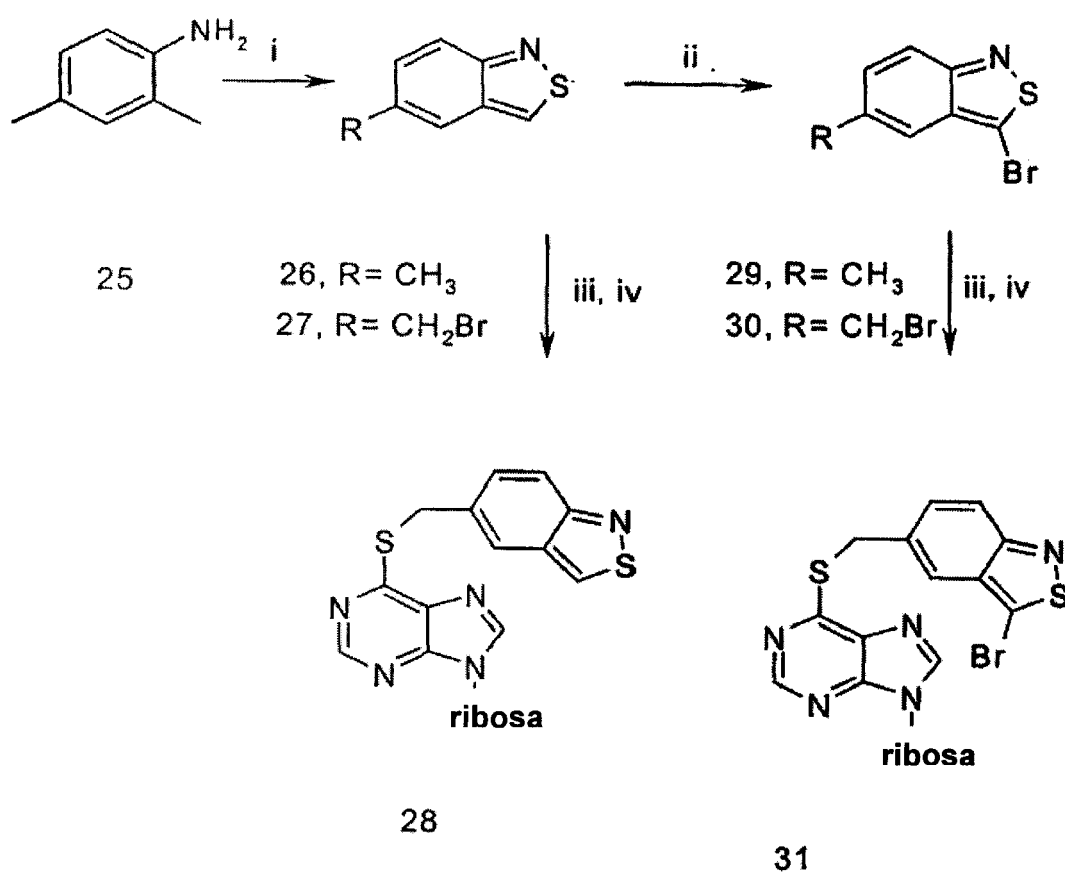
Preparación de los análogos de benzisoxazol



i) SnCl₂, 2H₂O, HCl, 15°C, 2 horas; ii) NBS, Bz₂O₂, CCl₄, N₂, reflujo, 12 horas; iii) 6- mercaptopurina-ribósido, K₂CO₃, DMF, 2 horas.

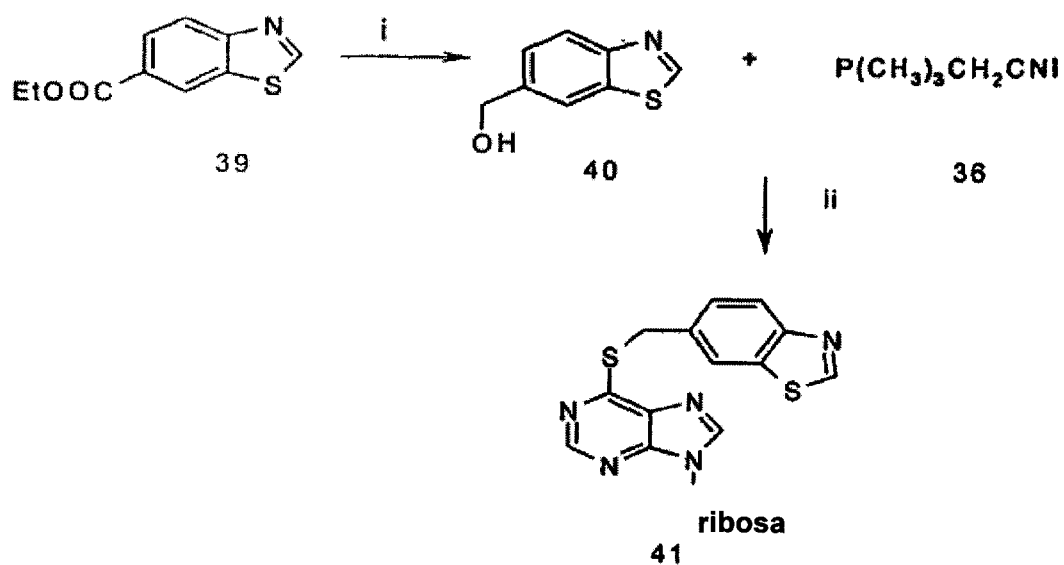
Se prepararon análogos de 2,1-benzisotiazol mediante un procedimiento general, que implica la ciclización de *o*-toluidinas por sulfonamida de N-sulfinilmetano (Esquema 3)^{*}. De nuevo la brominación bencílica estándar con NBS dio 5-bromometilbenzo-2,1-isotiazol (27). El tratamiento posterior de 26 con *n*-BuLi y bromina dio bromuro 29. El dibromuro 30 se obtuvo después de la brominación bencílica de 29.

(Esquema pasa a página siguiente)



Esquema 3

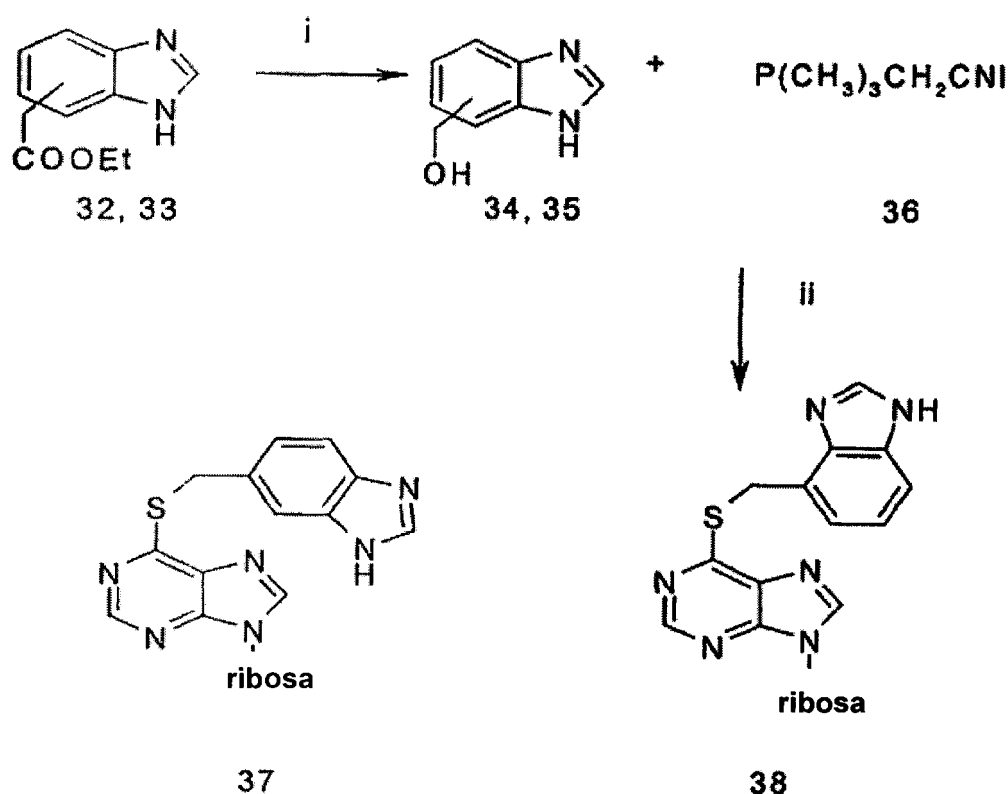
Preparación de análogos de benzoisotiazol



i) CH₃SO₂NSO, benceno (seco), 0°C hasta reflujo, 18 horas; ii) n-Buli, THF (seco), -78°C, Br₂, -78°C hasta T.a.; iii) NBS, Bz₂O₂, CCl₄, N₂, reflujo, 12 horas; iv) 6- mercaptopurina-ribósido, K₂CO₃, DMF, 2 horas.

Los análogos de benzimidazol se sintetizaron mediante acoplamiento de Mitsunobu^{xi} del 6-mercaptopurina-ribósido con benzimidazolmetil alcohol^{xii}, en presencia de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (36) y diisopropilene-tilamina (DIPEA) en propionitrilo (Esquema 4). Después de reflujo de esta mezcla durante 18 horas, se añadió agua y precipitó el producto. El uso directo del alcohol 34 y 35 es una ventaja de este método en comparación con las reacciones anteriores^{viii}. Estos alcoholes se prepararon a partir de la reducción de los ésteres apropiados mediante procedimientos estándar^{xiii}.

Esquema 4

Preparación de análogos de benzimidazol

i) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, durante toda la noche, reflujo; ii) 6-mercaptopurina-ribósido, DIPEA, propionitrilo, reflujo, 18 horas.

El derivado de benzotiazol se preparó tal como se muestra en el Esquema 5. El etilbenzotiazol-6-carboxilato 39 se preparó mediante cierre de anillo de 4-amino-3-mercaptobenzoato de etilo^{xiv}. La reducción de este éster en condiciones estándar a 0°C produjo el alcohol 40^{xv}. De nuevo, el acoplamiento de Mitsunobu del 6-mercaptopurina-ribósido con 40 dio el nucleósido 41 con un rendimiento del 56%.

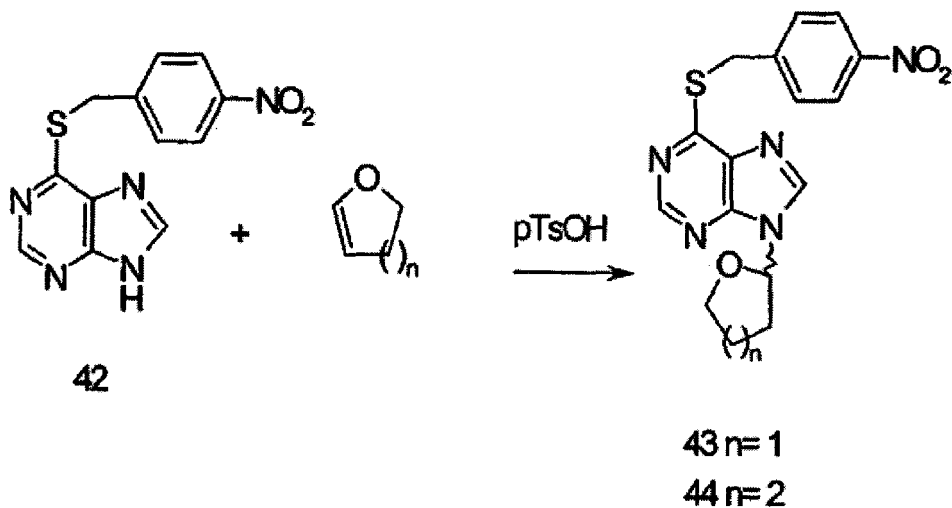
Esquema 5

Preparación de análogos de benzotiazol

i) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, durante toda la noche; ii) 6-mercaptopurina-ribósido, DIPEA, propionitrilo, reflujo, 18 horas.

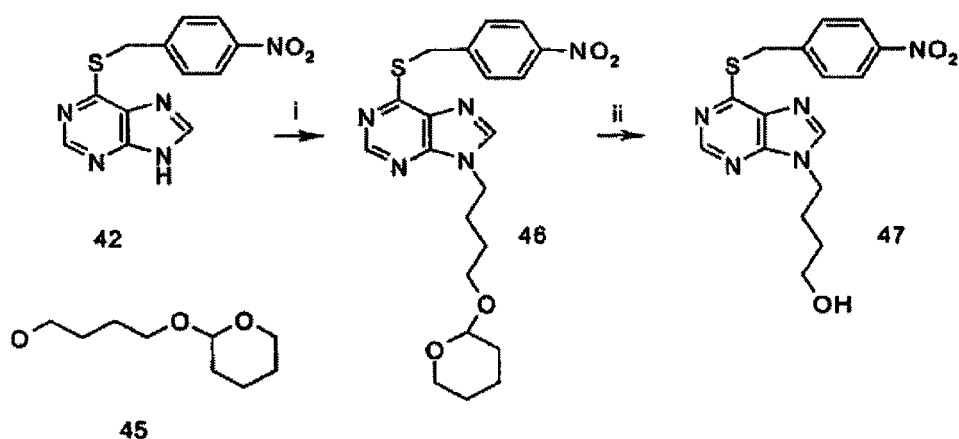
Para la alquilación de la posición N9 se utilizaron tres métodos. La reacción de la mercaptopurina 6-sustituida 42 con 2,3-dihidrofurano o 2,3-dihidro-4H-pirano en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico llevó respectivamente a 43 y 44 (Esquema 6). Estos compuestos han sido descritos como desoxinucleósidos de purina^{xvi}.

Esquema 6

Síntesis de los compuestos protegidos con THF- y THP-

La introducción directa de una parte alquilo a las bases de purina en la posición N9 se logró mediante la reacción de Mitsunobu del alcohol adecuado y la purina 6-sustituida 42^{xvii}. Un ejemplo de esta alquilación viene ilustrado en el Esquema 7. Se añadió poco a poco azodicarboxilato de dietilo a una mezcla de purina, alcohol 45^{xviii} y trifetilfosfina en THF. Como el sustituyente en C6 es grande, el producto principal es la purina N9 sustituida 46. La desprotección del compuesto resultante con procedimientos estándar dio el compuesto 47. Se utilizó el mismo método para la preparación de 48 sustituido en N9 con ciclopentilo.

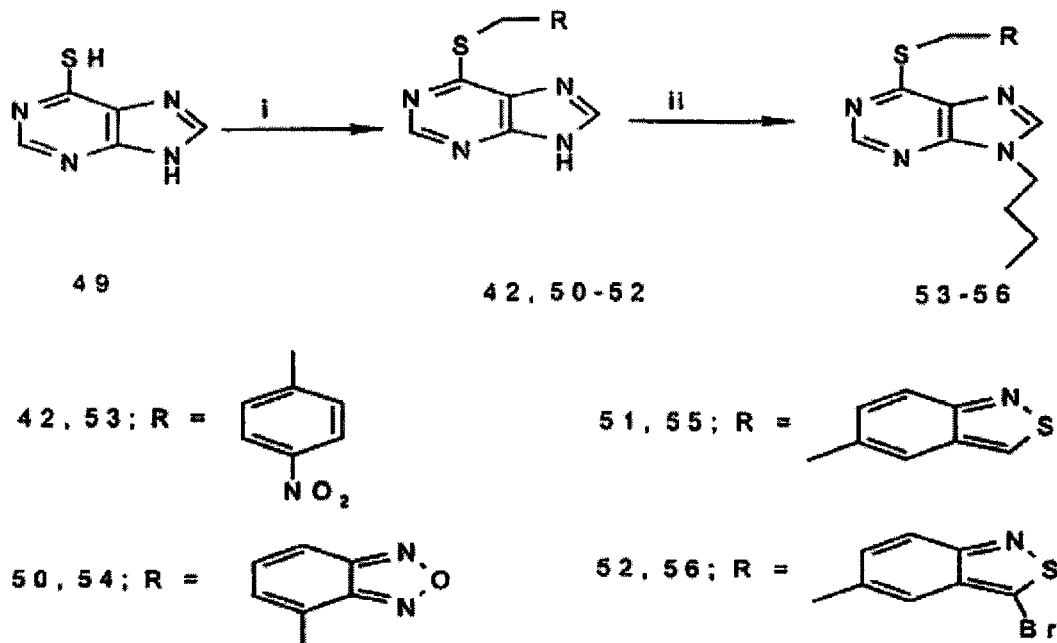
Esquema 7

Síntesis de bases sustituidas con mediante la reacción de Mitsunobu

i) DEAD, PPh₃, THF (seco); ii) pTSOH, T.a., 2 horas

Para la sustitución de N9 por un grupo n-butilo, se añadió gota a gota una solución de la nucleobase adecuada en DMF seca a una suspensión de hidruro de sodio en DMF (Esquema 8). Después de 30 minutos, para asegurar

la formación completa del anión, se añadió en exceso bromuro de n-butilo para producir los derivados N9-butilados deseados (53-56) con pequeñas cantidades de los isómeros N7, que se eliminaron mediante cromatografía en columna.



La modificación de N1 en el sistema de anillos de purina se realizó mediante la preparación del análogo 1-desaza-2-cloropurina de NBTI. Se ha indicado previamente la síntesis de 1-desaza-2-cloropurina^{xix}. El 2,6-dicloro-1-desazapurina-ribósido protegido con acetato 57 se acopló con bencilmercaptano en presencia de trietilamina. La desprotección del azúcar con una solución saturada de amoníaco en metanol produjo el nucleósido adecuado (Esquema 9).

Esquema 8

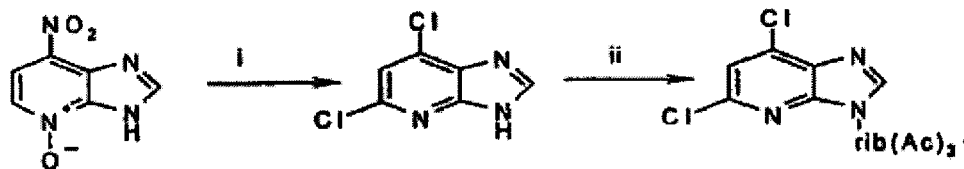
Síntesis de compuestos N9-butilados

i) Bromuro de bencilo, K_2CO_3 , DMF, T.a.; ii) NaH, BuBr, DMF, 18 horas, T.a.

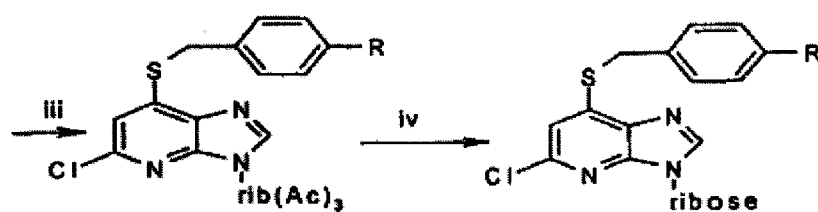
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 9

Síntesis de análogos 2-cloro-1-desaza de NBTI



57



58 R = H
59 R = NO₂

60 R = H
61 R = NO₂

i) POCl₃, DMF; ii) SnCl₄, 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa; iii) 4-nitrobencilmercaptano, Et₃N, DMF, T.a., 18 horas; iv) NH₃/CH₃OH, 0°C.

Estudios biológicos

Se sometieron a prueba todos los productos finales en un ensayo de unión de radioligando^{xx}. Se utilizaron membranas de eritrocitos humanos como fuente rica de proteína de transporte de nucleósido, con [³H]NBTI como radioligando (valor K_D: 0,59 ± 0,07 nM).

Resultados y Discusión

En la Tabla 1 se muestran los resultados referentes a la inhibición por los distintos derivados de NBTI de la unión de equilibrio de [³H]-NBTI a los eritrocitos humanos. El objetivo de la primera serie de modificaciones fue la conversión del grupo 4-nitrobencilo en NBTI en un sustituyente con una menor hidrofiliidad.

Sección experimental

Química. Se registraron los espectros ¹H- y ¹³C-NMR en un instrumento Bruker AC-200. Se midieron las muestras en CDCl₃, CD₃OD y/o d₆-DMSO, con Me₄Si como estándar interno; δ en ppm, J en Hz. Se realizó una cromatografía en capa fina (TLC) por medio de hojas de plástico pre-revestidas de gel de sílice 60 F254 (0,2 mm) de tipo E (Merck). Se visualizaron los puntos cromatográficos mediante luz UV. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm), salvo indicado de otro modo. Los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en capilares abiertos de vidrio en un aparato electrotérmico. Los espectros de masas y las mediciones exactas de masas se llevaron a cabo por medio de un espectrómetro Finnigan MAT 900 provisto de una interfaz de electropulverización. Todos los productos químicos comerciales se utilizaron sin más purificación.

ES 2 307 931 T3

Procedimiento general (A)

Acoplamiento del bromuro de alquilo con 6-mercaptapurina (ribósido)

- 5 Una mezcla de 6-mercaptapurina-ribósido (1 eq) o 6-mercaptapurina (1 eq), carbonato de potasio anhidro (1 eq) y 1,1 eq de bromuro de alquilo en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 18 horas. Se vertió la mezcla en agua y se ajustó la solución a pH = 7 con HCl concentrado. Se extrajo varias veces la mezcla con acetato de etilo y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, elución con EtOAc/MeOH, o mediante recrystalización.

10

Método general (B)

Alquilación de la posición N9 en purinas mediante la reacción de Mitsunobu

15

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,05 ml, 0,15 mmol) por partes a una mezcla de purina 6-sustituida (0,15 mmol), trifenilfosfina (79 mg, 0,3 mmol) y el alcohol adecuado (0,3 mmol) en THF seco (2,7 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de eliminar el disolvente al vacío, el producto se separó por cromatografía de columna flash.

20

Método general (C)

Sustitución en N9 de 6-mercaptapurina por anillo de tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo

25

A 60 ml de acetato de etilo anhidro calentado a 50°C se añadió 6-(4-nitrobencil)mercaptapurina (1 eq) y ácido *p*-toluensulfónico (0,1 eq). Se agitó fuertemente la mezcla y se añadió gota a gota 2,3-dihidropirano o 2,3-dihidrofurano (3 eq). La solución se agitó durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió amoníaco acuoso concentrado y se agitó la solución durante 5 minutos. Se extrajo dos veces con agua. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó a presión reducida. La recrystalización a partir de éter de petróleo (40-60°C) dio el producto.

30

Método general (D)

35

Acoplamiento de la mercaptapurina 6-sustituida con bromuro de butilo

La mercaptapurina 6-sustituida (1 eq) se suspendió en DMF. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de N₂. Después, se añadió bromuro de butilo (1 eq) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de N₂. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (K₂CO₃) y se evaporó, para producir una mezcla de purinas N9 y N7 butiladas. El producto se purificó por cromatografía en columna, mientras se eluía con EtOAc/PE. En todos los casos, la primera fracción era material N9-sustituido.

45

6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (3)

Este compuesto se preparó mediante el acoplamiento del 6-mercaptapurina-ribósido con bromuro 11^{vii} por medio del método general A, con un rendimiento del 46%.

50

¹H-NMR (CD₃OD): 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 9,51 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,04, 1,09 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 5,85 Hz), 4,79 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,71 (m, 1H);

55

¹³C-NMR (CD₃OD): δ: 160,80; 152,75; 149,42; 144,84; 144,07; 135,36; 117,37; 115,84; 90,91; 87,70; 75,76; 72,19; 63,01; 33,11;

HRMS calculado para C₁₇H₁₇N₆O₅S m/z = 417,098 (M + H), encontrado 417,1038.

60

6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (4)

Este compuesto se preparó mediante el acoplamiento de bromuro de alquilo 12^{vii} con el mercaptapurina-ribósido utilizando el método general A, con un rendimiento del 78%.

65

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 6,58 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,78, 6,58 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 5,85 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J = 5,12, 3,65 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,82 (m, 2H);

ES 2 307 931 T3

¹³C-NMR (CD₃OD): δ: 160,5; 156,9; 153,9; 152,6; 146,0; 136,3; 135,2; 133,4; 128,9; 117,4; 90,2; 88,1; 84,2; 76,2; 72,6; 63,6; 30,1;

Pto. fus. 154-155°C, descomp.;

HRMS calculado para C₁₇H₁₇N₆O₅S m/z = 417,0981 (M + H), encontrado 417,004.

6-(6-clorobenzol[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (5)

El acoplamiento de bromuro de alquilo 13^{vii} con mercaptopurina-ribósido por medio del método general A produjo 5 con un rendimiento del 70%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,08 (d, 1H, J = 5,85 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,72 (dd, 1H, J = 5,85, 5,11 Hz), 4,35 (dd, 1H, J = 5,12, 3,65 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,82 (m, 2H);

¹³C-NMR (CD₃OD): δ: 177,40; 151,42; 149,34; 143,58; 137,17; 132,24; 128,93; 113,79; 95,37; 87,84; 85,65; 73,74; 70,15; 61,13; 27,36 y 11,87;

Pto. fus.: 214-215°C;

HRMS calculado para C₁₇H₁₆N₆O₅SCl m/z = 451,0591 (M + H), encontrado 451,0572.

6-(benzo[c]isoxazol-5-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (6)

El acoplamiento de 21^{ix} con mercaptopurina-ribósido se realizó por medio del método general A. El producto se formó con un rendimiento del 54%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,35 (dd, 1H, J = 5,1, 5,9 Hz), 4,28 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 2H);

¹³C-NMR (CD₃OD): δ: 156,9; 152,4; 144,4; 134,5; 130,2; 129,6; 120,0; 115,4; 113,1; 90,7; 87,5; 75,5; 71,2; 62,8; 33,6;

Pto. fus.: 213-214°C;

HRMS calculado para C₁₈H₁₈N₅O₅S m/z = 416,1029 (M + H), encontrado 416,1022.

6-(benzo[c]isoxazol-7-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (7)

El acoplamiento del bromuro 22^{ix} con mercaptopurina-ribósido se realizó por medio del método general A.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 9,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 8,8, 6,6 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 4,96 (s, 2H), 4,71 (dd, 1H, J = 5,3, 4,5 Hz), 4,32 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,89-3,72 (m, 2H);

¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ: 157,8; 152,72; 144,60; 131,80; 125,69; 120,56; 90,93; 87,74; 75,72; 72,24; 63,07; 29,15;

Pto. fus.: 200-201°C;

HRMS calculado para C₁₈H₁₈N₅O₅S₂m/z = 416,1029 (M + H), encontrado 416,1024.

6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (8)

Este compuesto se preparó a partir del bromuro 27^x (187 mg, 0,82 mmol) y 6-mercaptopurina-ribósido (2,14 mg, 0,75 mmol) por medio del método general A. El disolvente se decantó del precipitado blanco y después de su lavado con agua y secado sobre azul sílice al vacío se obtuvo 8 (81 mg, 25%) como un sólido de color blanco sucio.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ: 9,73 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,30 (ancho, 3H, 3 x OH), 4,82 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H, J = 5,1, 5,9 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,66 (m, 2H);

ES 2 307 931 T3

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ : 160,4; 158,9; 151,5; 148,3; 147,0; 143,4; 134,1; 133,6; 131,1; 130,6; 121,8; 121,3; 87,8; 85,7; 74,0; 70,2; 61,2; 31,6;

Pto fus.: 183-186°C;

HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ m/z = 432,0800 (M + H), encontrado 432,0835.

3-bromo-5-metil-2,1-benzoisotiazol

A una solución del compuesto 26* (1,49 g, 10,0 mmol) en THF seco (50 ml) a -80°C se añadió gota a gota n-BuLi (11,2 mmol, 7,0 ml de una solución de 1,6M en n-hexano). La solución negra se agitó a -75°C durante 20 minutos, después de lo cual se añadió bromo (1,0 ml, 19,9 mmol). Se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución 1N de HCl (100 ml). La extracción con dietil éter (3 x 50 ml), el secado (MgSO_4), la evaporación del disolvente y la purificación por cromatografía en columna de silicagel (éter de petróleo (40-60)/EtOAc = 95/5) dio el producto (1,55 g, 68%) en forma de aceite rojo.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7,66 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,30 (s, 1H), 2,46 (s, 3H);

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 160,1; 134,6; 134,1; 131,8; 130,0; 121,2; 118,0; 21,3.

3-bromo-5-bromometil-2,1-benzoisotiazol

Este compuesto se preparó como 11 por brominación bencílica en presencia de N-bromosuccinimida^{vii} con un rendimiento del 84%.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 4,61 (s, 2H); 7,49 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,78 (d, 1H, J = 9,5 Hz);

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 160,9; 134,8; 134,0; 133,2; 130,7; 122,9; 120,0; 33,2.

6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil-9- β -D-ribofuranosil-9H-purina (9)

Este compuesto se preparó a partir de 3-bromo-5-bromometil-2,1-benzoisotiazol (169 mg, 0,55 mmol) y 6-mercaptopurina-ribósido (141 mg, 0,50 mmol) mediante el método general A, con un rendimiento del 86%, en forma de sólido blanco.

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ : 8,85 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 7,79 (m, 2H); 6,03 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,34 (ancho, m, 3H); 4,87 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H, J = 5,1, 5,5 Hz), 4,21 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,69 (m, 2H);

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO) δ : 160,4; 158,7; 151,5; 148,4; 143,5; 135,7; 133,8; 132,8; 131,6; 131,1; 122,0; 119,6; 87,9; 85,7; 73,8; 70,2; 61,2; 31,3;

Pto. fus.: 129-131°C;

HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ m/z = 509,9905 (M+H), encontrado 509,9918.

(Benzimidazol-5-il)metanol

A una suspensión de LiAlH_4 (2,393 g, 63,15 mmol) en 73 ml de THF seco se añadió gota a gota una solución del éster 32^{xiii} (4,0 g, 21,05 mmol) en 22 ml de THF seco. La mezcla se sometió a reflujo. El exceso de LiAlH_4 se destruyó con precaución con una disolución saturada de NH_4Cl . Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (K_2CO_3) y se evaporó para dar el producto en forma un de aceite amarillo, que se cristalizó espontáneamente (Rendimiento del 70%).

^1H -NMR (CD_3OD): δ : 8,13 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 5,07 (s, 2H).

6-(3-H-benzimidazol-5-il)metilsulfanil-9- β -D-ribofuranosil-9H-purina (11)

Se añadió yoduro de (cianometil)trimetil-fosfonio (299 mg, 1,23 mmol) a una mezcla de (benzimidazol-5-il)metanol (200 mg, 1,35 mmol), 6-mercaptopurina-ribósido (284 mg, 1,00 mmol) y DIPEA (0,25 ml) en propionitrilo (3 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se añadieron unas gotas de DMF para obtener una solución transparente. La mezcla se agitó durante toda la noche a 90°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se dejó reposar a temperatura ambiente y se formó 11 en forma de un precipitado de color marrón claro, recogido por filtración y secado al vacío (rendimiento del 65%).

ES 2 307 931 T3

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ: 8,83; 8,72 (2x s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 5,85 Hz), 5,57 (d, 1H, J = 5,85 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 5,11 Hz), 5,16 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,99 (m, 1H);

¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ: 162,0; 152,8; 149,5; 144,5; 133,7; 132,6; 125,2; 90,5; 87,6; 75,7; 72,2; 63,0; 33,9;

Pto. fus.: 196-198°C;

HRMS calculado para C₁₈H₁₉N₆O₄S m/z = 415,1200 (M+H), encontrado 415,1155.

(Benzimidazol-4-il)metanol

Se realizó la misma reacción de reducción que para el éster 32 sobre el éster 33; en este caso, en rendimiento fue del 88%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,15 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,98 (s, 2H).

6-(3-H-benzimidazol-4-il)metilsulfanil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina (12)

Empezando por (benzimidazol-4-il)metanol y la misma condición de reacción que 11 dio el producto acoplado 12 con un rendimiento del 44%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,76; 8,58 (2 x s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 7,31 Hz), 7,20 (m, 1H), 6,08 (d, 1H, J = 5,84 Hz), 5,03 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,83 (m, 1H);

Pto. fus. = descomp. 136-138°C.

(Benzotiazol-6-il)metanol

A una suspensión de 76 mg de LiAlH₄ en THF seco (20 ml) bajo N₂, se añadió gota a gota y a 0°C una solución del éster 39 (207 mg, 1 mmol) en THF seco (6,7 ml). Después de 2 horas, se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0°C. El exceso de LiAlH₄ se destruyó con mucha precaución con una disolución saturada de NH₄Cl. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂CO₃) y se evaporaron, obteniendo un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía en columna, con elución con EtOAc/MeOH (90/10).

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 9,20 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 4,76 (s, 2H).

6-(benzotiazol-6-il)metilsulfanil-9-(β-D-ribofuranosil)purina (13)

Se añadió yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (45 mg) a una mezcla de (benzotiazol-6-il)metanol (33 mg, 0,2 mmol), 6-mercaptapurina-ribósido (42 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (0,04 ml) en 0,43 ml de propionitrilo. Se calentó la mezcla a 90°C y se añadieron unas gotas de DMF para obtener una solución transparente. Se siguió agitando durante toda la noche a 90°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se formó lentamente un precipitado de color marrón claro. El sólido se recogió y secó al vacío.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 9,20, 8,74 (2x s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,78 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 5,11 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,83 (m, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃/d₆-DMSO): δ: 161,5; 157,1; 153,5; 152,8; 149,5; 144,6; 137,4; 135,2; 129,0; 124,0; 123,7; 90,6; 87,6; 75,7; 72,2; 63,0; 33,2; 19,4;

Pto. fus. = descomp. 140°C;

HRMS calculado para C₁₈H₁₈N₅O₄S₂ m/z = 432,5100 (M+H), encontrado 432,0787.

6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil-9H-purina (20a)

Este compuesto se preparó por medio del método general A, a partir de 49 y del bromuro 12, con un rendimiento del 88%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 6,58 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 8,77, 5,84 Hz), 5,07 (s, 2H).

ES 2 307 931 T3

6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanilpurina-9-ilbutano (20)

Este compuesto se elaboró por medio del método general D a partir de 20a y de bromuro de metilo, con un rendimiento del 63%.

¹H-NMR (CD₃OD): δ: 8,76 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 6,58 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 6,58, 8,78 Hz), 4,97 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, J = 7,31 Hz), 1,83 (t, 2H, J = 7,31 Hz), 1,28 (t, 2H, J = 7,31 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,31 Hz);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 151,49; 145,61; 142,67; 129,75; 123,38; 121,32; 98,08; 43,60; 31,71; 31,43; 19,58, 13,21;

HRMS calculado para C₁₆H₁₇N₆OS (M+H), 341,42, encontrado 341,1184.

6-(benzo-2,1-isotiazol-5-il)metilsulfanil-9-butyl-9H-purina (21)

Este compuesto se realizó agitando una mezcla de 55 (315 mg, 1,38 mmol), 6-mercaptapurina (245 mg, 1,55 mmol) y K₂CO₃ (228 mg, 1,65 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas (método general A). Después de añadir agua (30 ml), se dejó reposar la mezcla a 5°C durante 4 días. Un residuo aceitoso se separó de la capa acuosa. Después de eliminar la capa acuosa, se añadió tolueno (20 ml) y se evaporó al vacío. Se repitió este procedimiento dos veces, después de lo cual se disolvió el residuo restante en DMF (10 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 70 mg, 1,75 mmol) a 0°C. A los 30 minutos, se añadió bromuro de n-butilo (200 ml, 1,85 mmol). Se agitó durante toda la noche la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua (40 ml). La extracción con EtOAc (3 x 20 ml), el secado (MgSO₄) y la concentración al vacío produjeron un aceite de color naranja, que se purificó por cromatografía en columna de silicagel (n-heptano/EtOAc = 2/1) para obtener 55 (245 mg, 50%) en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 9,11 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,89 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 160,6; 159,5; 151,4; 148,4; 143,9; 142,6; 134,2; 133,5; 130,9; 130,3; 121,4; 121,2; 43,4; 32,3; 31,6; 19,5; 13,1;

Pto. fus.: 93-94°C;

HRMS calculado para C₁₇H₁₇N₅BrS₂ m/z = 434,0109 (M+H), encontrado 434,0080.

6-(3-bromobenzo-2,1-isotiazol-5-il)metilsulfanil-9-butyl-9H-purina (22a)

Este compuesto se obtuvo por medio del método general A, a partir del bromuro 30, con un rendimiento del 90%, en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ: 8,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,85 (s, 2H), 3,33 (ancho, s, 1H, NH);

¹³C-NMR (d₆-DMSO) δ: 160,3; 156,9; 151,3; 150,6; 143,7; 135,9; 133,8; 132,7; 131,7; 129,2; 122,0; 119,5; 31,3.

6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-il)metilsulfanilpurina-9-ilbutano (22)

Este compuesto se preparó mediante el método general D a partir de 22a y bromuro de n-butilo, con un rendimiento del 69%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 8,78 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,78 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,89 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 160,7; 159,3; 151,4; 148,5; 142,6; 134,9; 134,0; 131,9; 131,1; 130,9; 122,1; 119,7; 43,5; 32,3; 31,7, 19,6; 13,2;

Pto. fus.: 118-119°C;

HRMS calculado para C₁₇H₁₈N₅S₂ m/z = 356,1003 (M+H), encontrado 356,0927.

Preparación de los eritrocitos y de la membrana

Sangre total humana (Banco de Sangre, Leiden University Medical Center) se agitó en un tampón de lisis (1/2 v/v, 10 mM MgCl₂ en 10 mM TrisHCl, pH 8,0 a 25°C) durante 1 hora. Después de la homogeneización, se centrifugó

durante 50 minutos a 19.000 rpm. Se eliminó el sobrenadante y se disolvieron los gránulos en agua enfriada con hielo y se volvió a centrifugar durante 50 minutos. Se repitió este procedimiento dos veces más. Después de eliminar el último sobrenadante se añadieron 25 ml de tampón (50 mM TrisHCl, pH 7,4 a 25°C) al gránulo final de color rosa. Se homogeneizó esta suspensión y se recogieron los fantasmas eritrocitarios. Las partes alícuotas se almacenaron a -80°C hasta su posterior utilización.

Ensayo de unión de [3 H]-NBTI

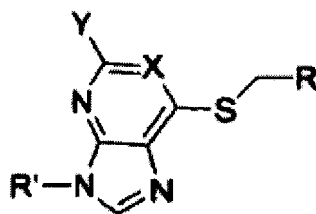
La unión de equilibrio de NBTI de desplazamiento y saturación a las membranas preparadas a partir de eritrocitos humanos (fantasmas eritrocitarios) se determinó a 25°C en base a un método descrito anteriormenteⁱⁱⁱ.

Referencias

- i) **Plagemann**, P. G. W.; **Wohlhueter**, R. M.; **Woffendin**, C. *Biochim Biophys Acta* 1988, *947*, 405-443.
- ii) **Thorn**, J. A.; **Jarvis**, S. M. *Gen. Pharmac.* 1996, *27*, 613-620.
- iii) **IJzerman**, A. P.; **Voorschuur**, A. H. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990, *342*, 336-341 (and refs there in).
- iv) **Paul**, B.; **Chen**, M. F.; **Paterson**, A. R. P. *J. Med. Chem.* 1975, *18*, 968-973.
- v) **Baldwin**, S. A.; **Mackey**, J. R.; **Cass**, C. E.; **Young**, J. D. *Molecular Medicine Today* 1999, *5*, 216-224.
- vi) **Johnston**, T. P.; **Holum**, L. B.; **Montgomery**, J. A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, *80*, 6265-6272.
- vii) a) **Ghosh**, P. B.; **Ternai**, B.; **Whitehouse**, M. W. *J. Med. Chem.* 1972, *15*, 255-260. b) **Ghosh**, P. B.; **Whitehouse**, M. W. *J. Med. Chem.* 1968, *11*, 305-311.
- viii) **Temple**, C.; **Kussner**, C. L.; **Montgomery**, J. A. *J. Org. Chem.* 1968, *11*, 41-43.
- ix) **Phillips**, B. T.; **Hartman**, G. D. *J. Heterocyclic Chem.* 1986, *23*, 897-899.
- x) **Singerman**, G. M. *J. Heterocyclic Chem* 1975, *12*, 877-882.
- xi) a) **Zaragoza**, F. *Tetrahedron* 2001, *57*, 5451-5454. b) **Zaragoza**, F.; **Stephenson**, H. *J. Om. Chem.* 2001, *86*, 2518-2521.
- xii) **Kimura**, T.; **Takase**, Y.; **Hayashi**, K.; **Tanaka**, H.; **Ohtsuka**, I.; **Saeki**, T.; **Kogushi**, M.; **Yamada**, T.; **Fujimori**, T.; **Saito**, I.; **Akasaka**, K. *J. Med. Chem.* 1993, *36*, 1630-1640.
- xiii) **Sun**, Q.; **Gatto**, B.; **Yu**, C.; **Liu**, A.; **Liu**, L. F.; **LaVoie**, E. J. *J. Med. Chem.* 1995, *38*, 3638-3644.
- xiv) **Burger**, A.; **Sawhney**, S. N. *J. Med. Chem.* 1968, *11*, 270-273.
- xv) **Yadagiri**, B.; **Lown**, J. W. *Synth. Commun.* 1990, *20*, 955-963.
- xvi) **Robins**, R. K.; **Godefroi**, E. F.; **Taylor**, E. C.; **Lewis**, R. L.; **Jackson**, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, *83*, 2574-79.
- xvii) **Toyota**, A.; **Katagiri**, N.; **Kaneko**, C. *Synth. Commun.* 1993, *23*, 1295-1305.
- xviii) **De Vries**, E. F. J.; **Steenwinkel**, P.; **Brussee**, J.; **Kruse**, C. G.; **Van der Gen**, J. *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 4315-4325.
- xix) **Cristalli**, G.; **Grifantini**, M.; **Vittori**, S. *Nucleosides & Nucleotides* 1985, *4*, 621-639.
- xx) **Jarvis**, S. M. *Mol. Pharmacol.* 1986, *30*, 659-665.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de nitrobenziltioinosina según la fórmula I



donde

X se selecciona de entre CH o N;

Y se selecciona de entre H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₃, -OC₂H₅, -CH₃, -C₂H₅;

R se selecciona de entre fenilo condensado con un heteroarilo, mono- o multi-sustituido con OH, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -CH₃, -C₂H₅ o no sustituido;

R' se selecciona de entre ribosa no sustituida; n-butilo o 4-butanol; ciclopentilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirranilo no sustituidos; bencilo no sustituido o mono- o di-sustituido con NO₂, F, fenilo, I, Cl, trifluorometoxi, trifluorometilo o metoxi; o -butil-O-tetrahidropirranilo;

opcionalmente en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada;

en la forma mostrada o en forma de ácido o base o en forma de sal, en especial de sal fisiológicamente aceptable, o en forma de solvato, en particular de hidrato.

2. Derivado según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R se selecciona de entre fenilo no sustituido o mono-sustituido con Cl, condensado con =N-O-N=, =N-O-CH=, =N-S-CH=, =N-S-CBr=, -N=CH-NH- o -N=CH-S-.

3. Derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque Y se selecciona de entre H o Cl.

4. Derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque X se selecciona de entre N.

5. Derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se selecciona de entre el siguiente grupo:

- 2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isoxazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isoxazol-7-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3H-benzoimidazol-5-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 2-[6-(3H-Benzoimidazol-4-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,

ES 2 307 931 T3

- 2-[6-(benzotiazol-6-ilmetilsulfanil)purin-9-il]-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3,4-diol,
- 6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina,
- 6-(benzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina,
- 6-(3-bromobenzo[c]isotiazol-5-ilmetilsulfanil)-9-butil-9*H*-purina.

6. Composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de nitrobenciltioinosina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, así como opcionalmente al menos un material auxiliar y/o aditivo.

7. Utilización de un derivado de nitrobenciltioinosina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, crónico y/o neuropático.

8. Utilización de un derivado de nitrobenciltioinosina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y de otros trastornos relacionados con el SNC, así como para la neuroprotección o cardioprotección.