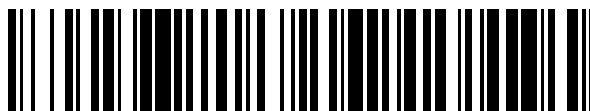


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 313**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2015 PCT/CN2015/086909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16023511**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2015 E 15831451 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 3190113**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina usados como agonista de TLR7**

30 Prioridad:

**15.08.2014 CN 201410405136**

**06.07.2015 CN 201510392499**

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

**10.11.2021**

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP  
CO., LTD. (100.0%)**

**No. 369 Yuzhou South Road, Haizhou District  
Lianyungang, Jiangsu 222062, CN**

72 Inventor/es:

**DING, ZHAOZHONG;**

**WU, HAO;**

**SUN, FEI;**

**WU, LIFANG y**

**YANG, LING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 875 313 T3

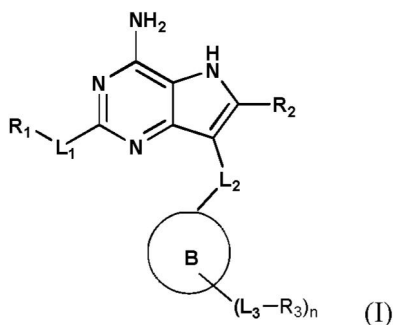
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de pirrolopirimidina usados como agonista de TLR7

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto cíclico de pirrolopirimidina como agonista de TLR7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, en particular, se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



## Antecedentes

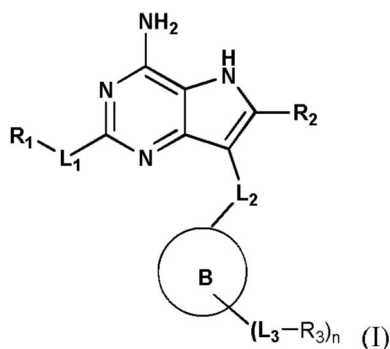
- 10 El receptor tipo Toll es expresado por varias células inmunitarias y reconoce motivos estructurales muy reservados: patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) expresado por microorganismos patógenos o patrones moleculares asociados a daño (DAMP) liberados por células muertas. El PAMP o DAMP estimula el receptor tipo Toll para desencadenar una cascada de señales que induce las activaciones de factores transcripcionales como AP-1, NF-κB y reguladores de interferón (función de respuesta en pulsos). Da como resultado diversas respuestas celulares, que incluyen la producción de interferones, citoquinas proinflamatorias y citoquinas efectoras, de modo que se produce la respuesta inmunitaria. Por el momento, se han descubierto 13 tipos de receptores tipo Toll. Los receptores tipo Toll 1, 2, 4, 5 y 6 se expresan principalmente en la superficie celular, mientras que los receptores tipo Toll 3, 7, 8 y 9 se expresan en el endosoma. Los diferentes receptores tipo Toll reconocen ligandos derivados de diferentes patógenos. El receptor tipo Toll 7 (TLR7) se expresa y el ligando es reconocido por células dendríticas plasmacitoides (pDC) para inducir la secreción de interferón α (IFN-α). El receptor tipo Toll 7 (TLR7) y el receptor tipo Toll 8 (TLR8) son muy homólogos y, por lo tanto, el ligando de TLR7 en la mayoría de los casos es también el de TLR8. La estimulación de TLR8 induce principalmente la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y quimioattractor. El interferón α es uno de los medicamentos para tratar la hepatitis B crónica o hepatitis C, mientras que el TNF-α es una citoquina proinflamatoria, cuya secreción en exceso producirá efectos secundarios graves. Por lo tanto, la selectividad para TLR7 y TLR8 es importante para el desarrollo del agonista de TLR7 para el tratamiento de enfermedades infecciosas por virus. Se han descrito varios agonistas de TLR7, como imiquimod, resiquimod, GS-9620. Sin embargo, es deseable tener nuevos agonistas de TLR7 con mejor selectividad, actividad y seguridad. Los autores de la invención han identificado una serie de nuevos derivados de pirrolopirimidina como agonistas de TLR7. Los antecedentes de la investigación se pueden encontrar en las siguientes revistas: Hoffmann, J. A., *Nature*, 2003, 426, p33-38; Akira, S., Takeda, K., y Kaisho, T., *Annual. Rev. Immunology*, 2003, 21, 335-376; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 2004, 4, 512-520; Coffman, R. L., *Nat. Med.* 2007, 13, 552-559; Paul A. Roethle, *J. Med. Chem.* 2013, 56(18), 7324-7333.
- 30

El documento WO 2014/081644 A1 describe derivados de 4-amino-pirrolopirimidina útiles para el tratamiento de enfermedades virales a través de su capacidad para inducir IFNα y TNF α. La estructura central de los compuestos de fórmula (I) en esta publicación es 7-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-piperidin-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (m' = 2-5).

- 35 Paul A. Roethle et al., "Identification and optimization of Pteridinone Toll-like Receptor 7 (TLR7) agonists for the oral treatment of viral Hepatitis", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol 56, no 18, págs. 7324-7333, se refiere a agonistas del receptor tipo Toll 7 (TLR7) basados en pteridinona que se identificaron como alternativas potentes y selectivas al agonista basado en adenina previamente descrito, conduciendo al descubrimiento de GS-9620. El compuesto descrito en este documento tiene núcleo de 8-oxopurina.
- 40 El documento WO 2007/024707 A1 se refiere a conjugados (compuestos) y composiciones de agonistas de TLR, así como a métodos para usarlos. Los compuestos descritos en este documento son una combinación no tóxica, duradera y de amplio espectro de agentes inmunoestimuladores sintéticos, que son útiles para activar el sistema inmunológico de un mamífero. Los compuestos descritos en este documento tienen un núcleo de purina.

## Resumen

- 45 Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

L<sub>1</sub> es -O-;

5 L<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -NHS(=O)<sub>2</sub>- y -S(=O)<sub>2</sub>NH-, en donde el -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)<sub>2</sub>- y -S(=O)<sub>2</sub>NH- anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

10 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

15 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el hidroxilo, tiol, amino, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

L<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquileo C<sub>0-6</sub>, imino, -O-, -S-, -S(=O)- y -S(=O)<sub>2</sub>-, en donde el alquileo C<sub>0-6</sub> y el imino anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

20 R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el amino, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>; o

R<sub>3</sub> y L<sub>3</sub> junto con el átomo adyacente en el anillo B forman un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado, el anillo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>;

25 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -SR, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>(halógeno), -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -OC(=O)OR, -C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)<sub>2</sub>R, -NRS(=O)<sub>2</sub>NRR, -NRS(=O)<sub>2</sub>OR, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=S)R, -C(=O)OR, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR y -NRC(=NR)NRR; R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo de 3-8 miembros.

35 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), L<sub>1</sub> es -O-; y L<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -C(=O)-, -S(=O)- y -S(=O)<sub>2</sub>-, en donde el -CH<sub>2</sub>- y -NH- anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), L<sub>1</sub> es -O-; y L<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S- y -NH-, en donde el -CH<sub>2</sub>- y -NH- anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), L<sub>1</sub> es -O-; y L<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -CH<sub>2</sub>-, en donde el -CH<sub>2</sub>- anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), L<sub>1</sub> es -O-; y L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-.

40 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> anterior está

opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, CHO, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros, en donde el hidroxilo, tiol, amino, CHO, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, -CONH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el hidroxilo, amino, -CONH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano y -CONH<sub>2</sub>, en donde el -CONH<sub>2</sub> anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

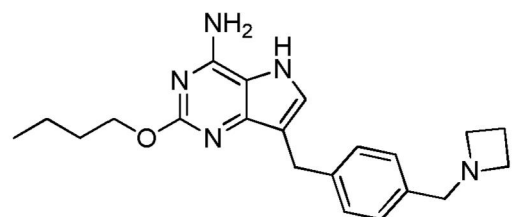
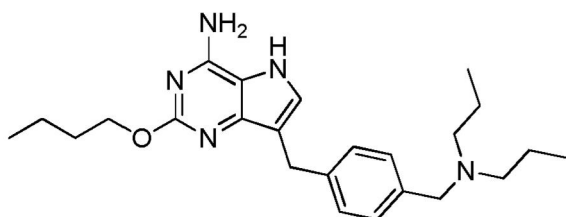
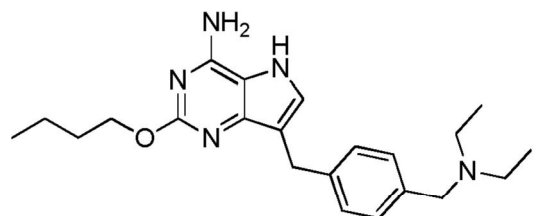
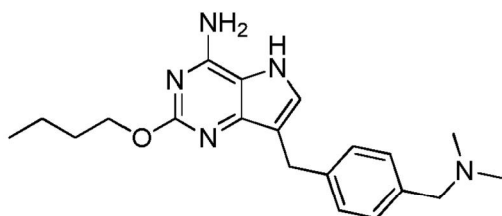
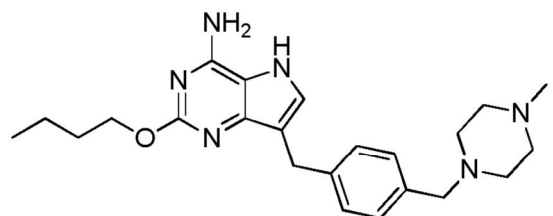
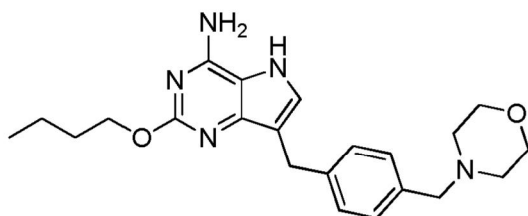
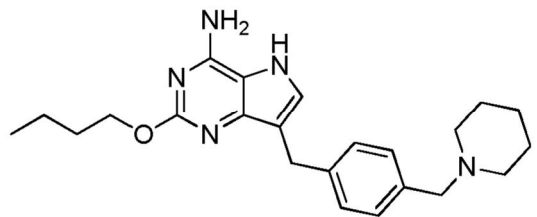
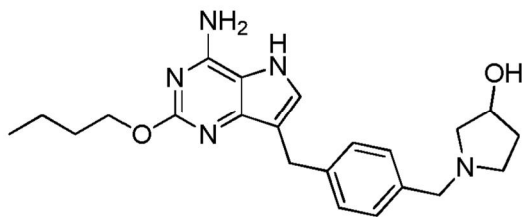
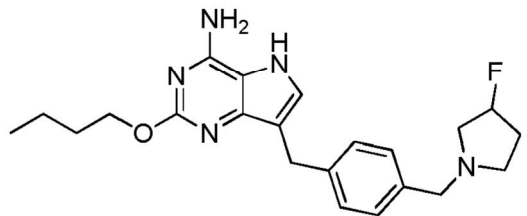
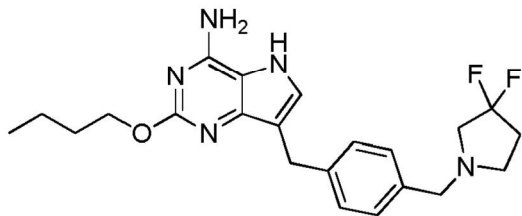
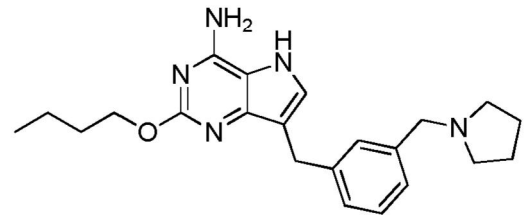
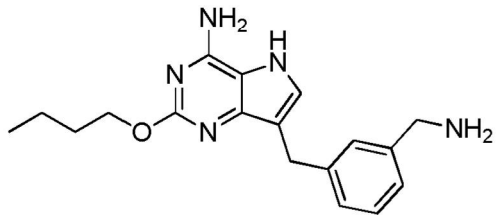
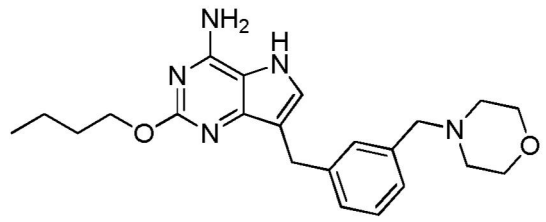
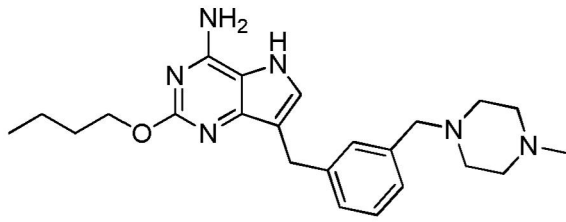
10 En el compuesto de fórmula (I), B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), B se selecciona del grupo que consiste en arilo de 5-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxdiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo y triazolilo. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo.

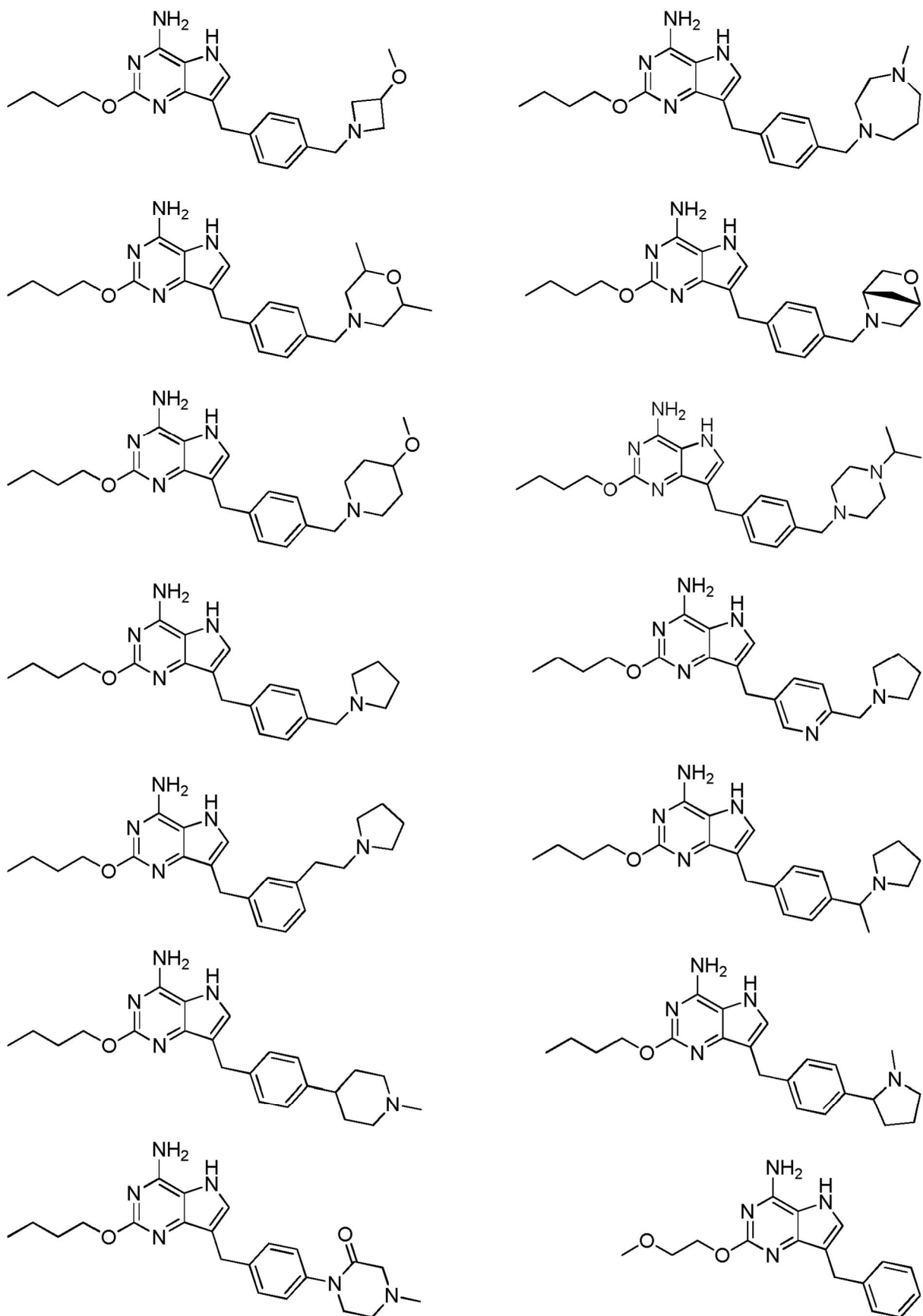
15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), L<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquileo C<sub>0-6</sub>, en donde el alquileo C<sub>0-6</sub> anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

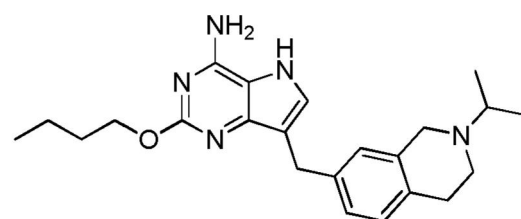
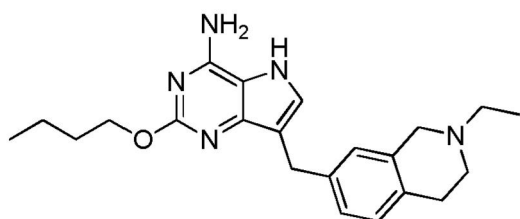
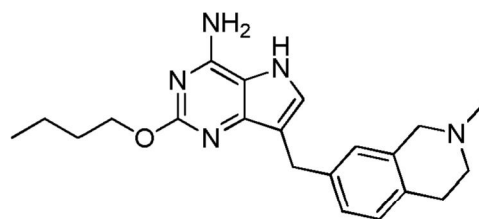
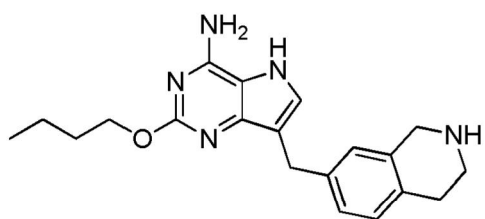
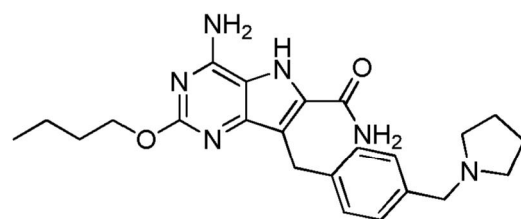
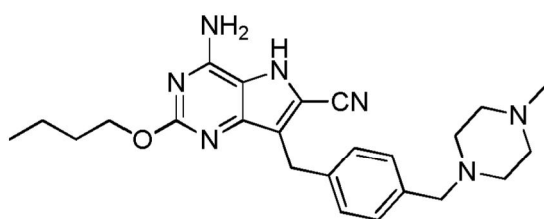
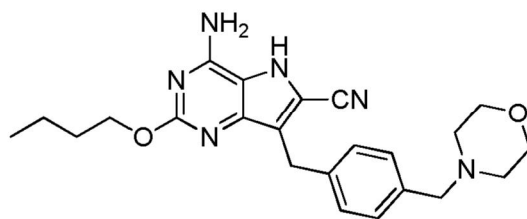
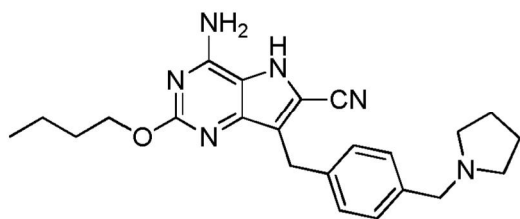
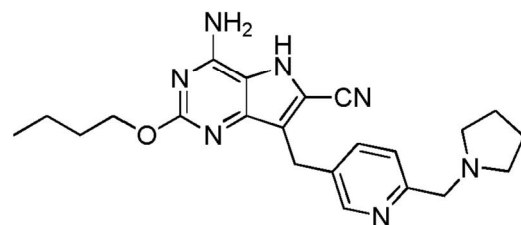
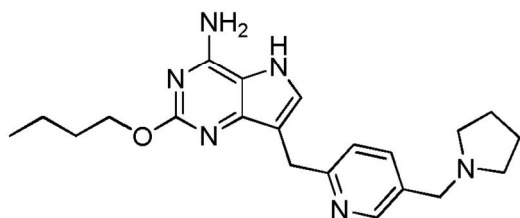
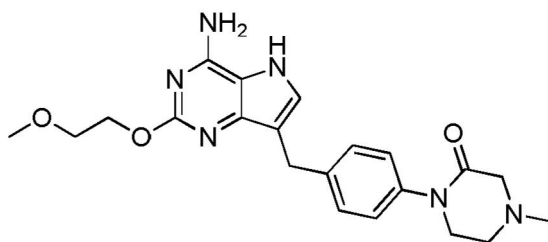
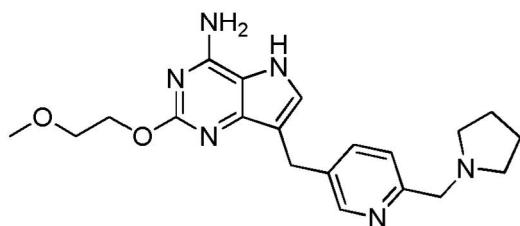
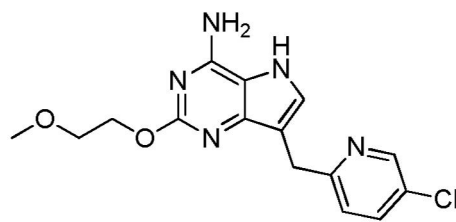
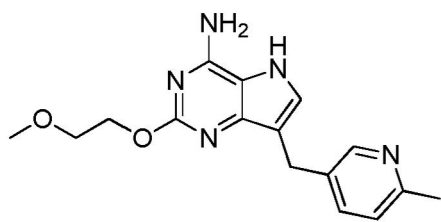
20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros, en donde el amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>; o R<sub>3</sub> y L<sub>3</sub> junto con el átomo adyacente en el anillo B forman un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado, el anillo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros, en donde el amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>; o R<sub>3</sub> y L<sub>3</sub> junto con el átomo adyacente en el anillo B forman un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado, el anillo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

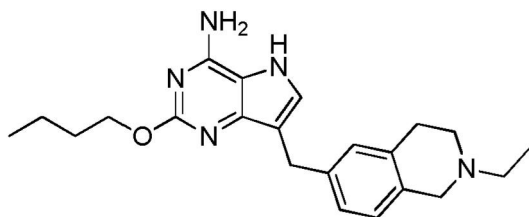
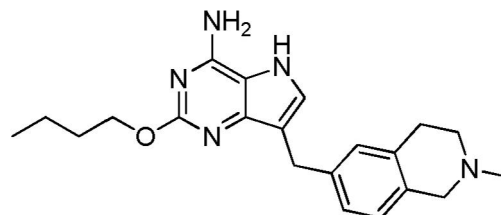
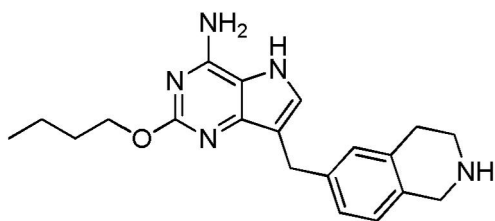
30 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -SR, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>(halógeno), -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)<sub>2</sub>R, -C(=O)R, -C(=O)OR y -C(=O)NRR. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub> y -CR<sub>2</sub>(halógeno). En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -R, -OR y =O.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de los siguientes compuestos:









o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de infecciones virales.

- 5 En algunas realizaciones, la infección viral es la infección del virus de la fiebre del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de Kunjin, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de la encefalitis de St Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de la diarrea viral bovina, virus del Zika, virus de la hepatitis. En una realización, la infección viral es la infección por el virus de la hepatitis. En una realización adicional, la infección viral es una infección por el virus de la hepatitis b o hepatitis c.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad terapéuticamente eficaz y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 15 La composición farmacéutica según la invención se puede preparar combinando el compuesto según la invención o la sal del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede formular en formulación sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tal como en comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, pomada, emulsión, suspensión, solución, supositorio, inyección, inhalante, gel, microesfera, aerosol o similares.

- 20 Las rutas típicas para administrar el compuesto de acuerdo con la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el estereoisómero del mismo o la composición farmacéutica del mismo comprenden, pero no se limitan a, administración oral, rectal, transmucosa, enteral o administración local, transcutánea, inhalación, parenteral, sublingual, intravaginal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intravenosa.

- 25 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar por los procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como mezcla, disolución, granulación, recubrimiento de grageas, levigación, emulsión, liofilización o similares convencionales.

En cuanto a la administración oral, los compuestos activos se pueden mezclar con los vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica para preparar la composición farmacéutica. Los vehículos se pueden usar para preparar los compuestos de acuerdo con la invención en forma de comprimido, píldora, pastilla para chupar, gragea, cápsula, líquido, gel, papilla, suspensión o similares útiles para la administración oral al paciente.

- 30 La composición oral sólida se puede preparar por procedimientos convencionales de mezcla, carga o compresión, por ejemplo, por los siguientes procedimientos: mezcla de los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente molienda de la mezcla resultante, adición de otros adyuvantes adecuados si es necesario y después procesamiento de la mezcla en gránulos para obtener así el núcleo del comprimido o gragea. Los adyuvantes adecuados comprenden, pero no se limitan a aglutinante, diluyente, disgregante, lubricante, deslizante, edulcorante, corrector o similares.
- 35 Ejemplos adicionales comprenden celulosa microcristalina, solución de glucosa, gel de goma arábica, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón; talco, almidón, estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico; lactosa, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol o fosfato dicálcico; dióxido de silicio; croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, metilcelulosa, agar, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulada o similares. El núcleo de la gragea se puede recubrir opcionalmente
- 40 por procedimientos bien conocidos, especialmente por un recubrimiento entérico.



La composición farmacéutica puede ser útil para la administración parenteral, por ejemplo, como forma farmacéutica unitaria adecuada como solución, suspensión o producto liofilizado estéril. Se pueden usar excipientes adecuados, tales como carga, tampón o tensioactivo.

5 El compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se puede administrar por cualquier vía y procedimiento adecuados, por ejemplo, por administración oral o parenteral (p. ej., administración intravenosa). La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0.0001 a 20 mg/kg de peso corporal/día, por ejemplo, de 0.001 a 10 mg/kg de peso corporal/día.

10 La frecuencia del compuesto de fórmula (I) depende de los requisitos del paciente individual, por ejemplo, una o dos o más veces al día. La administración puede ser intermitente, por ejemplo, durante un periodo de varios días, el paciente recibe la dosis diaria del compuesto de fórmula (I), y después durante un periodo de varios días o más tiempo, el paciente no recibe la dosis diaria del compuesto de fórmula (I).

#### Definición

15 A menos que se indique lo contrario, los términos y frases usados en el presente documento tienen el siguiente significado. Un término o frase específico no se considerará poco claro o indefinido cuando no esté definido específicamente. Debe entenderse de acuerdo con el significado general. El nombre comercial usado en el presente documento se refiere al producto correspondiente o al ingrediente activo.

20 El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso descrito a continuación del mismo puede ocurrir o no. Este término abarca los casos en que el suceso puede ocurrir o no. Por ejemplo, la expresión que el etilo está "opcionalmente" sustituido con halógeno significa que el etilo no está sustituido ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), está monosustituido (p. ej.  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), polisustituido (p. ej.  $\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  o similares) o completamente sustituido ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ). Un experto en la técnica sabrá que con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, no se introducirá una sustitución o modo de sustitución que no pueda existir y/o no se pueda sintetizar.

25 La expresión  $\text{C}_{m-n}$  usada en el presente documento significa que tiene m-n átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ " significa que dicho cicloalquilo tiene 3-10 átomos de carbono. "Alquileo  $\text{C}_{0-6}$ " significa que dicho alquileo tiene 0-6 átomos de carbono, en donde el alquileo es un enlace cuando tiene 0 átomos de carbono.

El intervalo numérico en el presente documento se refiere a cada uno de los números enteros que contiene. Por ejemplo, " $\text{C}_{1-10}$ " significa que dicho grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono o 10 átomos de carbón.

30 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo dado se reemplazan por un sustituyente, siempre que la valencia del átomo particular sea normal y el compuesto después de la sustitución sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir,  $=\text{O}$ ), se reemplazan dos átomos de hidrógeno y la sustitución de cetona no ocurrirá en un grupo aromático.

35 Cuando cualquier variable (p. ej. R) aparece en la composición o estructura más de una vez, se define independientemente en cada caso. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con como máximo dos R y R tiene una opción independiente en cada caso. Adicionalmente, una combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos se permite solo si dicha combinación dará como resultado un compuesto estable.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "hetero" significa heteroátomo o radical de heteroátomo (es decir, un radical que contiene heteroátomo), es decir, los átomos más allá de los átomos de carbono e hidrógeno o el radical que contiene dichos átomos, en donde el heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, N, S, P, Si, Ge, Al y B. En una realización en donde están implicados dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales o parte o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I.

45 El término "hidroxilo" se refiere al grupo  $-\text{OH}$ .

El término "ciano" se refiere al grupo  $-\text{CN}$ .

El término "tiol" se refiere al grupo  $-\text{SH}$ .

El término "amino" se refiere al grupo  $-\text{NH}_2$ .

50 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos no limitantes de alquilo comprenden, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilhexilo,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo o similares.

- 5 El término "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarbilo saturado lineal, ramificado o cíclico, que tiene un grupo resto derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes del alquilo original. Los ejemplos no limitantes de alquileo comprenden, pero no se limitan a metileno (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etileno (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propileno (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-propileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o similares.
- El término "imino" se refiere a -NH-.
- El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático insaturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene al menos un doble enlace. Los ejemplos no limitantes de alqueno comprenden, pero no se limitan a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo o similares.
- 10 El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático insaturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene al menos un triple enlace. Los ejemplos no limitantes de alquino comprenden, pero no se limitan a etinilo (-C≡CH), 1-propinilo (-C≡C-CH<sub>3</sub>), 2-propinilo (-CH<sub>2</sub>-C≡CH), 1,3-butadiinilo (-C≡C-C≡CH) o similares.
- 15 El término "ciclohidrocarbilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico no aromático saturado o insaturado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que preferiblemente contiene uno o dos anillos. El ciclohidrocarbilo puede tener una estructura monocíclica, policíclica condensada, cíclica con puente o espirocíclica. Los ejemplos no limitantes de ciclohidrocarbilo comprenden pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo o similares.
- 20 El término "heterociclohidrocarbilo" se refiere a un grupo de sistema no aromático monocíclico, policíclico condensado, cíclico con puente o espirocíclico, en donde parte de los átomos del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S(O)<sub>n</sub> (en donde n es 0, 1 o 2), y el resto de los átomos del anillo son C. Dicho anillo puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, tiene uno o más dobles enlaces, pero no tiene un sistema completo de electrones π conjugados. Los ejemplos de heterociclohidrocarbilo de 3 miembros comprenden, pero no se limitan a oxiranilo, tiiranilo, aziranilo. Los ejemplos de heterociclohidrocarbilo de 4 miembros comprenden, pero no se limitan a azetidino, oxetanilo, tietanilo. Los ejemplos de heterociclohidrocarbilo de 5 miembros comprenden, pero no se limitan a tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, isoxazolidino, oxazolidino, isotiazolidino, 1,1-dioxoisotiazolidino, tiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirazolo, pirrolino, dihidrofurano, dihidrotiofeno. Los ejemplos de heterociclohidrocarbilo de 6 miembros comprenden, pero no se limitan a piperidino, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, morfolino, piperazino, 1,4-tioxano, 1,4-dioxano, tiomorfolino, 1,2-/1,4-ditiano, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiopirano. Los ejemplos de heterociclohidrocarbilo de 7 miembros comprenden, pero no se limitan a azacicloheptano, oxacicloheptano, tiepano, oxaazabicyclo[2.2.1]heptilo, azaspiro[3.3]heptilo o similares.
- 25 El término "arilo" se refiere a un grupo cíclico aromático monocíclico o policíclico condensado que tiene un sistema de electrones π conjugados y todos los átomos del anillo son carbono. Por ejemplo, el arilo puede tener 6-20 átomos de carbono, 6-14 átomos de carbono o 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden, pero no se limitan a fenilo, naftilo, antrilo o similares.
- 30 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema monocíclico o policíclico condensado que contiene al menos un átomo del anillo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S siendo los otros átomos del anillo C y que contiene al menos un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo comprenden, pero no se limitan a pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidino, pirazinilo, quinolino, isoquinolino, tetrazolilo, triazolilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo o similares.
- 35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere al compuesto, material, composición y/o forma farmacéutica, que están dentro del alcance del criterio médico fiable, adecuado para el contacto con tejidos humanos y animales, sin toxicidad, irritación, reacción alérgica excesivos u otros problemas o complicaciones y tiene una relación beneficio/riesgo aceptable.
- 40 Como sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, se pueden mencionar los siguientes ejemplos: sales metálicas, sales de amonio, sales formadas con bases orgánicas, ácidos inorgánicos, sales orgánicas, aminoácidos básicos o ácidos o similares. Los ejemplos no limitantes de sales metálicas comprenden, pero no se limitan a sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio o similares; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario o similares; sal de aluminio o similares. Los ejemplos no limitantes de las sales formadas con bases orgánicas comprenden, pero no se limitan a las formadas con trimetilamina, trietilamina, piridina, metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina o similares. Los ejemplos no limitantes de las sales formadas con ácidos inorgánicos comprenden, pero no se limitan a las formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los ejemplos no limitantes de las sales formadas con ácidos orgánicos comprenden, pero no se limitan a las formadas con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o similares. Los ejemplos no limitantes de las sales formadas con aminoácidos básicos comprenden, pero no se limitan
- 45
- 50
- 55

a las formadas con arginina, lisina, ornitina o similares. Los ejemplos no limitantes de las sales formadas con aminoácidos ácidos comprenden, pero no se limitan a las formadas con ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención se pueden preparar a partir del compuesto original que contiene un grupo ácido o básico por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar por la reacción de los compuestos en forma de ácido o base libre con la base o ácido estequiométrico adecuado en agua, disolvente orgánico o la mezcla de los mismos. Típicamente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo, etc.

10 Algunos compuestos según la invención pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas, incluyendo la forma de hidrato. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y ambas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos según la invención pueden existir en formas polimórficas o amorfas.

15 Algunos compuestos según la invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) o un doble enlace. El racemato, diastereómero, isómero geométrico y el isómero individual están abarcados dentro del alcance de la invención. Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en el presente documento se toman de Maehr, *J. Chem. Ed.* 1985, 62: 114-120. A menos que se indique lo contrario, se usan cuñas sólidas y discontinuas para indicar la configuración absoluta de un estereocentro. Cuando el compuesto de acuerdo con la invención contiene doble o dobles enlaces etilénicos u otros centro o centros de asimetría geométrica, a menos que se indique lo contrario, están abarcados los isómeros geométricos *E* y *Z*. Asimismo, todas las formas tautómeras están abarcadas dentro del alcance de la invención.

20 El compuesto según la invención puede tener una forma de isómero geométrico o estereoisómero especial. Dichos compuestos están abarcados en la invención, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómero, isómero (*D*), isómero (*L*), y mezcla racémica u otra mezcla de los mismos, tal como la mezcla enriquecida en enantiómero o diastereoisómero, y todas las mezclas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El sustituyente como alquilo puede tener otro átomo de carbono asimétrico. Todos los isómeros y la mezcla de los mismos están abarcados dentro del alcance de la invención.

25 Los isómeros ópticos (*R*) y (*S*) así como los isómeros *D* y *L* se pueden preparar mediante síntesis quiral o agente quiral u otra tecnología convencional. Se puede preparar un enantiómero del compuesto según la invención mediante síntesis asimétrica o derivatización con auxiliar quiral, en donde la mezcla de diastereoisómeros resultante se separa y el enantiómero puro deseado se obtiene por escisión del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando hay grupo funcional básico (p. ej., amino) o grupo funcional ácido (p. ej., carboxilo) en la molécula, se puede formar la sal diastereoisomérica con un ácido o base ópticos adecuados y después se lleva a cabo la resolución diastereoisomérica con cristalización fraccionada o cromatografía que es bien conocido en la técnica para recuperar el enantiómero puro. Además, la separación del enantiómero del diastereoisómero en general se realiza con cromatografía, que usa una fase estacionaria quiral y se combina opcionalmente con derivatización química (por ejemplo, carbamato formado a partir de amina).

30 El compuesto según la invención puede contener un isótopo atómico en una proporción no natural en uno o más átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar con un radioisótopo, tal como tritio (<sup>3</sup>H), yodo-125 (<sup>125</sup>I) o C-14 (<sup>14</sup>C). La alternancia de todos los radioisótopos del compuesto, radiactivos o no, está abarcada dentro del alcance de la invención.

40 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos vehículos que no tienen una irritación significativa y no deterioran la bioactividad y propiedad del compuesto activo. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte que se administra con el ingrediente activo y es beneficiosa para la administración del mismo, y comprende, pero no se limita a cualquiera de las siguientes sustancias aprobadas por la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos para uso en seres humanos o animales (p. ej. ganado):  
45 deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, agente de sabor, tensioactivo, agente humectante, dispersante, disgregante, agente de suspensión, agente estabilizante, agente isotónico, disolvente o agente emulsionante. Los ejemplos no limitantes de vehículos comprenden carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y almidones, derivado de celulosa, gelatina, aceite vegetal y polietilenglicol o similares. Se puede encontrar otra información relativa a los vehículos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia.

50 El término "excipiente" generalmente se refiere al vehículo, diluyente y/o medio usado para formular una composición farmacéutica eficaz.

55 En cuanto al agente activo farmacéutico o farmacológico, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de medicamento o agente que no es tóxica, pero es suficiente para lograr el efecto deseado.

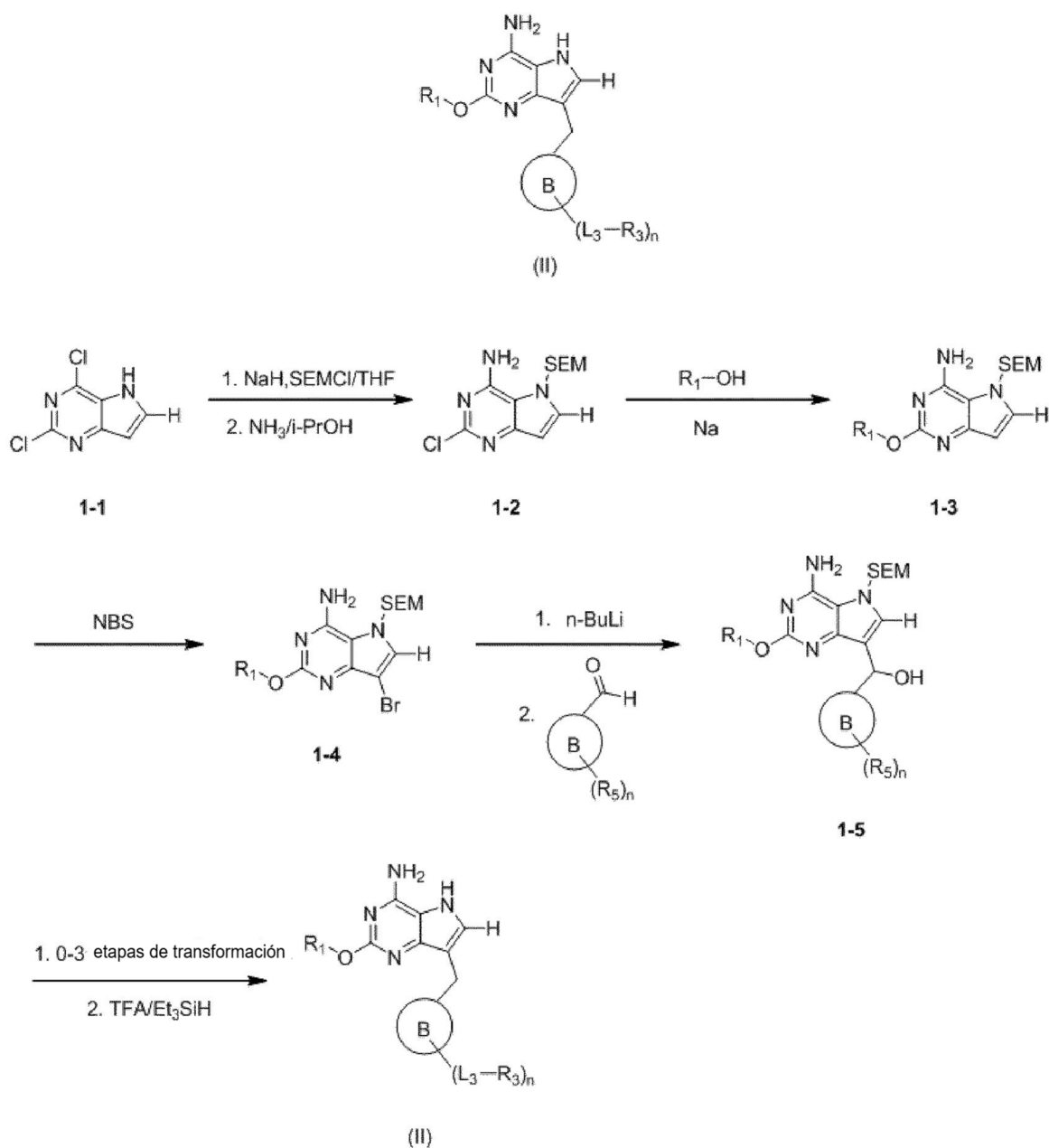
Con respecto a la formulación oral en el presente documento, la "cantidad eficaz" para una sustancia activa en la composición se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado en combinación con otra sustancia activa en la composición. La cantidad eficaz se puede determinar individualmente y depende de la edad y el estado general

del receptor, así como de la sustancia activa específica. La cantidad eficaz en un caso específico la puede determinar un experto en la técnica mediante un ensayo convencional.

La expresión "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refiere a una entidad química útil para tratar eficazmente el trastorno, enfermedad o afección objetivo.

- 5 El compuesto según la invención se puede preparar a través de varios procedimientos de síntesis bien conocidos por un experto en la técnica, incluyendo las realizaciones específicas que se ilustran a continuación, las realizaciones por combinación de dichas realizaciones específicas con otros procedimientos de síntesis química, así como equivalentes bien conocidos por un experto en la técnica. Las realizaciones preferidas comprenden, pero no se limitan a los ejemplos de trabajo del presente documento.
- 10 La reacción química de la realización específica según la invención se lleva a cabo en un disolvente adecuado que debería ser adecuado para el cambio químico y el reactivo y material requeridos según la invención. Para obtener el compuesto según la invención, una persona experta en la técnica a veces necesita llevar a cabo una modificación o selección de la etapa de síntesis o el procedimiento de reacción basándose en las realizaciones conocidas.
- 15 Un factor importante en el diseño de cualquier esquema de síntesis en la técnica recae en seleccionar un grupo protector adecuado para el grupo reactivo (p. ej., amino en la invención). Una persona experta en la técnica puede hacer referencia a Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991 de Greene y Wuts. Las referencias citadas antes se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

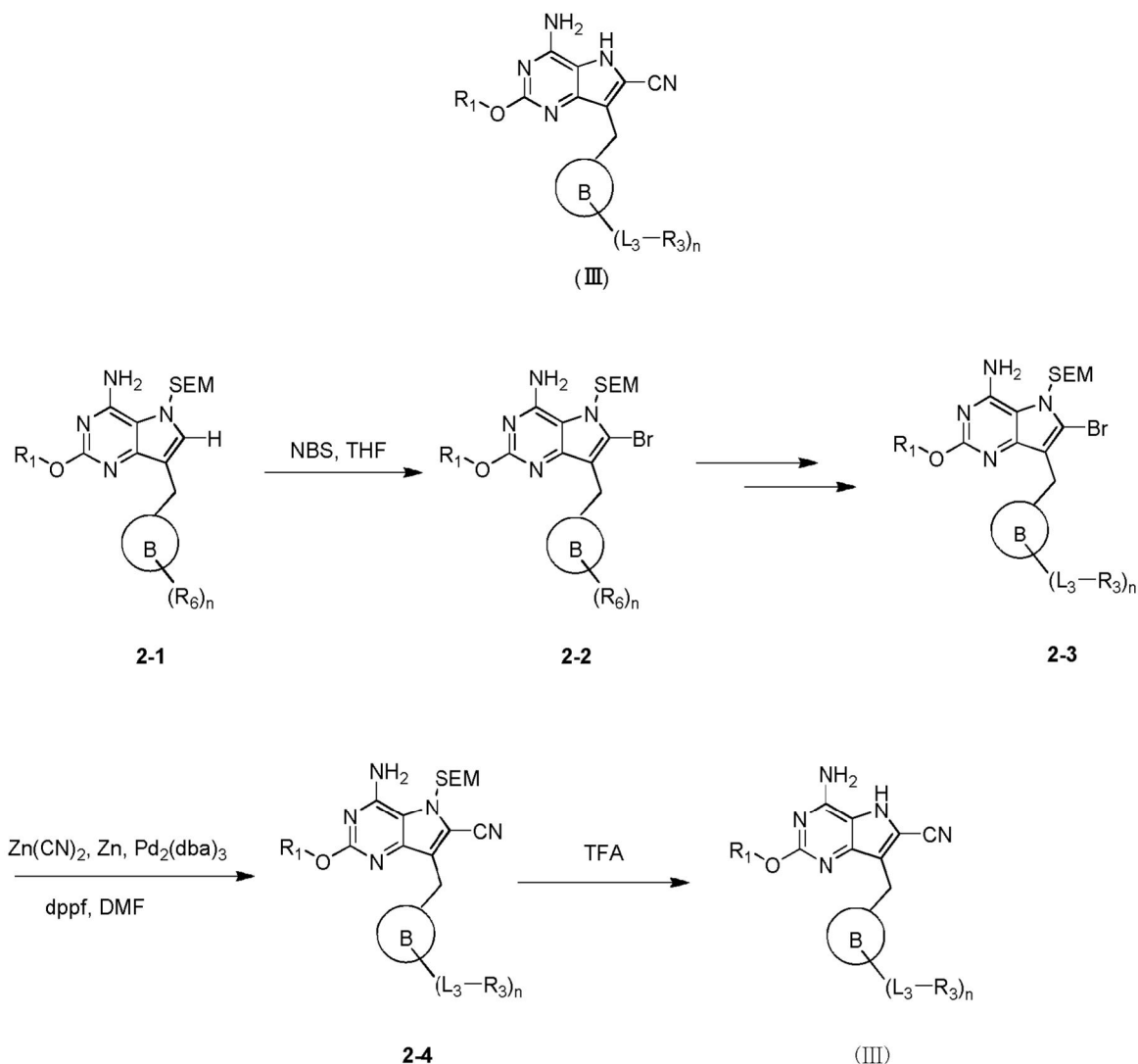
El compuesto de fórmula general (II) lo puede preparar un experto en el campo de la síntesis orgánica con procedimientos convencionales según el siguiente esquema 1:



## Esquema general 1

A partir de la 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1-1) (reactivo comercial), se llevan a cabo la protección con SEM y después sustitución con NH<sub>3</sub> para dar la 2-cloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (1-2). Se utilizan varios alcoholes (fórmula general R<sub>1</sub>OH) como n-butanol para formar alcóxido de sodio en presencia de sodio, que después se sustituye para dar el compuesto intermedio (1-3). El compuesto intermedio se hace reaccionar con NBS para dar el bromuro (1-4). El bromuro (1-4) bajo la acción del n-butil-litio se convierte en sal de litio con el intercambio de Br. La sal de litio se hace reaccionar con aldehído (R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en un grupo formaldehído o L<sub>3</sub>-R<sub>3</sub> con un grupo protector opcional) para dar el alcohol secundario (1-5). El alcohol secundario (1-5) se somete a 0-3 etapas de transformación, reducción con ácido trifluoroacético, trietilsilano y desprotección para dar el producto final (II).

El compuesto de fórmula general (III) según la invención lo puede preparar por el siguiente esquema 2 según procedimientos convencionales un experto en el campo de la síntesis orgánica.



## Esquema general 2

Partiendo del compuesto intermedio (2-1) ( $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en éster metílico de carboxilato), el bromuro (2-2) se obtiene mediante reacción con NBS. El bromuro (2-2) se somete además a una reacción de 1-3 etapas (tal como reducción a aldehído con DIBAL-H, seguida de aminación con pirrol en disolvente metanol por reducción con  $NaBH_3CN$ ) para dar otro bromuro (2-3). El bromuro (2-3) se transfiere al 2-cianocompuesto (2-4) en las condiciones de  $Zn(CN)_2/Zn/Pd_2(dba)_3/dppf/DMF$ . El SEM se elimina con ácido trifluoroacético para dar el producto final (III).

Un experto en la técnica sabrá que, para preparar el compuesto según la invención, el orden de las etapas de los esquemas 1 y 2 puede ser diferente, lo que también está dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos se usan para ilustrar la invención y no deben considerarse como una limitación de la misma.

Los disolventes usados en el presente documento están disponibles en el mercado y se pueden usar sin purificación adicional. Las reacciones se llevan a cabo en general en atmósfera inerte en disolvente anhidro. Los datos de resonancia magnética de protón se recodifican en el espectrómetro Bruker Avance III 400 (400 MHz), con el desplazamiento químico mostrado como (ppm) a campo bajo del tetrametilsilano. La espectrometría de masas se determina en Agilent 1200 plus 6110 (&1956A). La LC/MS o Shimadzu MS incluye un detector DAD: SPD-M20A (LC) y Shimadzu Micromass 2020. El espectrómetro de masas está equipado con ionización por electropulverización (ESI) que funciona en modo positivo o negativo.

En la presente memoria se usan las siguientes abreviaturas: ac: acuoso; SEMCl: (2-(clorometoxil)etil)trimetilsilano; eq: equivalentes; 1,3-DPPP: 1,3-bis(difenilfosfina)propano; DCM: diclorometano; PE: éter de petróleo; DMF: N,N-dimetilformamida; NMP: N-metilpirrolidinona; EtOAc: acetato de etilo; i-PrOH: isopropanol; EtOH: etanol; MeOH:

metanol; THF: tetrahidrofurano; BPO: peróxido de benzoilo; BOC: t-butiloxicarbonilo; HOAc: ácido acético; NaCNBH<sub>3</sub>: cianoborohidruro sódico; LAH: hidruro de litio y aluminio; 9-BBN: 9-borabicyclononano; MsCl: cloruro de metanosulfonilo; RT: temperatura ambiente; D/N: durante la noche; Boc<sub>2</sub>O: dicarbonato de di-terc-butilo; TFA: ácido trifluoroacético; TFAA: anhídrido del ácido trifluoroacético; TEA: trietilamina; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; NBS: bromosuccinimida; DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; Ph<sub>3</sub>P: trifenilfosfina; Pd(OAc)<sub>2</sub>: acetato de paladio; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>: cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(bencilidenacetona)dipaladio; XANTPHOS: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; n-BuLi: n-butil-litio.

Los compuestos se nombran de forma manual o mediante el software ChemDraw®. Se utilizan los nombres de compuestos disponibles en el mercado proporcionados en el catálogo del proveedor.

El análisis cromatográfico de líquidos de alto rendimiento se lleva a cabo con el sistema Shimadzu LC20AB equipado con un muestreador automático Shimadzu SIL-20A y un detector de DAD de Shimadzu japonés: SPD-M20A en columna cromatográfica Xtimate C18 (relleno de 3 m, 2.1 x 300 mm). Método 0-60AB\_6 min: se aplica un gradiente lineal, en donde la elución se inicia con 100% de A (A es una solución acuosa de TFA al 0.0675%) y se termina con B al 60% (B es TFA al 0.0625% en MeCN) (todo el procedimiento es de 4.2 min), y después se usa 60% de B para elución durante 1 min. La columna cromatográfica se equilibra además durante 0.8 min para alcanzar 100:0 y el tiempo operativo total es de 6 min. Método 10-80AB\_6: se aplica gradiente lineal, en donde la elución se inicia con 90% de A (A es solución acuosa de TFA al 0.0675%) y se termina con B al 80% (B es TFA al 0.0625% en acetonitrilo) (todo el procedimiento es de 4.2 min) y después se usa 80% de B para la elución durante 1 min. La columna cromatográfica se equilibra además durante 0.8 min para alcanzar 90:10 y el tiempo operativo total es de 6 min. La temperatura de la columna es de 50°C y la velocidad es de 0.8 ml/min. La onda de barrido del detector de matriz de diodos es de 200-400 nm.

El análisis cromatográfico de capa fina (TLC) se lleva a cabo en gel de sílice GF254 del grupo Sanpont. Las manchas se detectan con luz ultravioleta y, en algunos casos, también se pueden usar otros procedimientos. En estos casos, se extiende yodo en la capa delgada (se añade aproximadamente 1 g de yodo en 10 g de gel de sílice con mezcla completa), aldehído de vainillina (se disuelve aproximadamente 1 g de aldehído de vainillina en 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%), ninhidrina (disponible en Aldrich) o revelador particular (se mezclan completamente (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4H<sub>2</sub>O, 5 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, 450 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado) y se detecta el compuesto. Con un procedimiento similar al descrito en Still, W. C.; Kahn, M.; y Mitra, M. *Journal of Organic Chemistry*, 1978, 43, 2923-2925, la cromatografía en columna ultrarrápida se realiza en gel de sílice de 40-63 μm (nº 230-400) de Silicycle. Los disolventes habituales en la cromatografía en columna ultrarrápida o cromatografía en capa fina comprenden diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y una mezcla de hexano/acetato de etilo.

El análisis cromatográfico preparativo se realiza en el sistema Gilson-281 Prep LC 322 con detector UV/VIS-156 de Gilson y la columna cromatográfica es Agella Venusil ASB Prep C18, 5 m, 150 x 21.2 mm; Phenomenex Gemini C18, 5 m, 150 x 30 mm; Boston Symmetrix C18, 5 m, 150 x 30 mm; o Phenomenex Synergi C18, 4 m, 150 x 30 mm. Se usa gradiente bajo de acetonitrilo/agua para eluir el compuesto cuando la velocidad es de aproximadamente 25 ml/min, en donde el agua contiene HCl al 0.05%, HCOOH al 0.25% o NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O al 0.5%, y el tiempo operativo total es de 8-15 min.

### Breve descripción de las figuras

Figura 1: farmacodinámica in vivo en modelo de ratón HDI infectado con el virus de la hepatitis b (plasma).

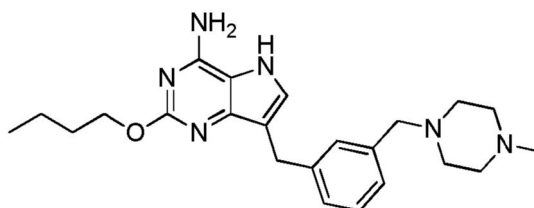
Figura 2: farmacodinámica in vivo en modelo de ratón HDI infectado con el virus de la hepatitis b (hígado).

### Ejemplos

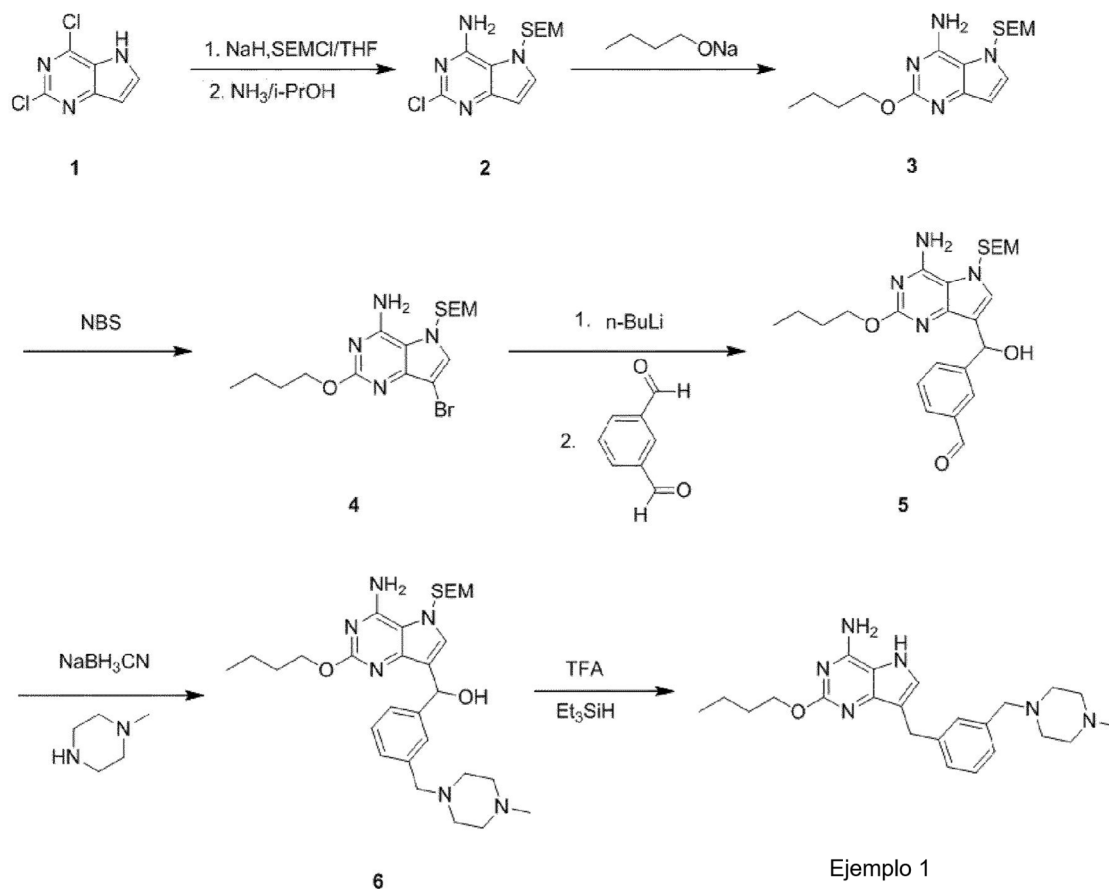
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben entenderse como una limitación del alcance de la misma.

Ejemplo 1:

2-butoxi-7-(3-((4-metilpiperazina-1-il)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Esquema:



Procedimientos del ejemplo 1:

5 Etapa A: Se disolvió 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (4 g, 21.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), a los que se añadió hidruro sódico (1.03 g, mezcla en aceite mineral al 60%, 25.6 mmol) en porciones a 0°C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió gota a gota (2-(clorometoxil)etil)trimetilsilano (3.9 g, 23.5 mmol). La mezcla se agitó más a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico y solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 5% a 10%) para dar la 2,4-dicloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (5.8 g, 85%) como un sólido amarillo.

MS (ESI)M/Z: 318[M+H<sup>+</sup>].

15 Etapa B: En un reactor de alta presión de 1000 ml, se mezclaron 2,4-dicloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (5 g, 15.8 mmol), isopropanol (15 ml) y amoniaco acuoso (250 ml) y la mezcla se agitó a 100-110°C durante 3 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (250 ml) y se filtró para dar la 2-cloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-amina (4 g, 85%), que no se purificó más.

MS (ESI)M/Z: 299[M+H<sup>+</sup>].

20 Etapa C: Se disolvieron 2-cloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-amina (4 g, 13.4 mmol) y butóxido sódico (5.15 g, 53.6 mmol) en n-butanol (55 ml). La mezcla se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 8 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 15% a 25%) para dar la 2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-amina (4.1 g, 91%) como un sólido amarillo.

MS (ESI)M/Z: 337[M+H<sup>+</sup>].

25 Etapa D: Se disolvió 2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-amina (4 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml). La NBS (2.2 g, 12.5 mmol) se formuló como solución saturada en tetrahidrofurano



anhidro, que se añadió a la solución anterior a lo largo de 20 min a una temperatura inferior a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C, y se diluyó con solución salina (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo de 5% a 15%) para dar la 7-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina (3.85 g, 78%) como un sólido blanco.

MS (ESI)M/Z: 415, 417[M+H<sup>+</sup>].

Etapa E: A -78°C, se añadió n-butil-litio (2.5 M, 12 ml, 30 mmol) a una solución de 7-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina (3 g, 7.25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y después se añadió lentamente una solución de 1,3-bencenodialdehído (1.26 g, 9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). La mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min a -78°C, después se vertió en solución acuosa saturada de cloruro amónico (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1.1 g de la sal de 3-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(hidroxil)metil)benzaldehído.

MS (ESI)M/Z: 471[M+H<sup>+</sup>].

Etapa F: A 0°C, a una solución de 3-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(hidroxil)metil)benzaldehído (200 mg, 0.43 mmol) y 1-metilpiperazina (87 mg, 0.87 mmol) en etanol (2.5 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (40 mg, 0.64 mmol) en porciones con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(3-((4-metilpiperazina-1-il)metil)fenil)metanol bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa.

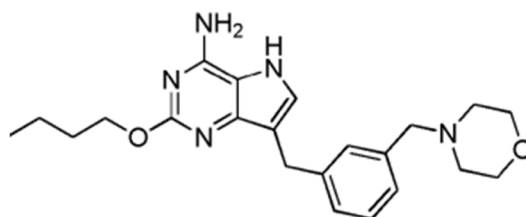
MS (ESI)M/Z: 555[M+H<sup>+</sup>].

Etapa G: A una solución de (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(3-((4-metilpiperazina-1-il)metil)fenil)metanol (100 mg) en ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió trietilsilano (0.4 ml) en porciones con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución anhidra de carbonato potásico (100 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó más a 50°C durante 30 min se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 36 mg del trifluoroacetato de 2-butoxi-7-(3-((4-metilpiperazina-1-il)metil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.33-7.21 (m, 4H), 4.55 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 7H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.02 (t, J =6.8 Hz, 3H). MS (ESI)m/z: 409[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 2

2-butoxi-7-(3-(morfolinometil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



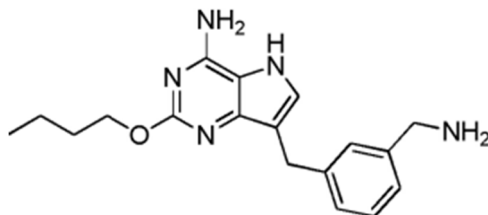
Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(3-(morfolino metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó morfolina en lugar de 1-metilpiperazina en la etapa F.

LCMS (ESI)m/z: 542[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(3-(morfolinometil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.41 (s, 2H), 7.35-7.24 (m, 5H), 4.49 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 4H), 2.77-2.73 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H). MS (ESI)m/z: 396[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 3

7-(3-(aminometil)bencil)-2-butoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina

5 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(3-(aminometil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó acetato amónico en lugar de 1-metilpiperazina en la etapa F.

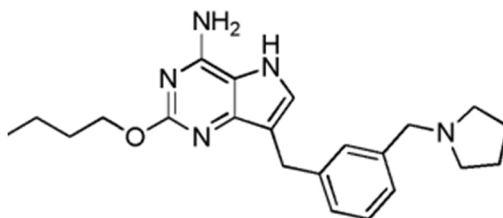
LCMS (ESI)*m/z*: 472[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: La 7-(3-(aminometil)bencil)-2-butoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

10 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.31-7.15 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.32 (t, J =6.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J =7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)*m/z*: 326[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 4

2-butoxi-7-(3-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina

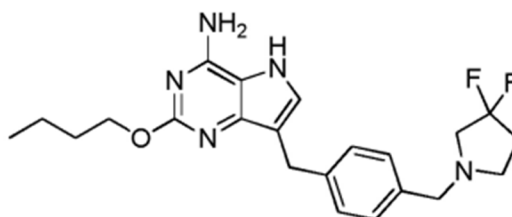
15 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(3-(pirrolidina-1-ilmetil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina en la etapa F.

Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(3-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.50 (s, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 4.45 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H).

MS (ESI)*m/z*: 380[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 5

2-butoxi-7-(4-((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina

25 Etapa A: El 4-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(hidroxil)metil)benzaldehído se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó 1,4-benzenodialdehído en lugar de 1,3-benzenodialdehído en la etapa E.

LCMS (ESI)*m/z*: 471[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(4-((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó 3,3-difluoropirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina en la etapa F.

LCMS (ESI)*m/z*: 562[M+H<sup>+</sup>].

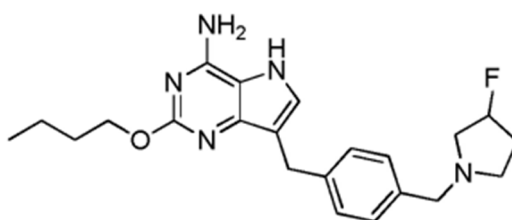
- 5 Etapa C: La 2-butoxi-7-(4-((3,3-difluoropirrolidina-1-il)metil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.28-7.15 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.88-2.71 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 0.98 (t, J =7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)*m/z*: 416[M+H<sup>+</sup>].

- 10 Ejemplo 6

2-butoxi-7-(4-((3-fluoropirrolidina-1-il)metil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



- 15 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(4-((3-fluoropirrolidina-1-il)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 3-fluoropirrolidina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)*m/z*: 544[M+H<sup>+</sup>].

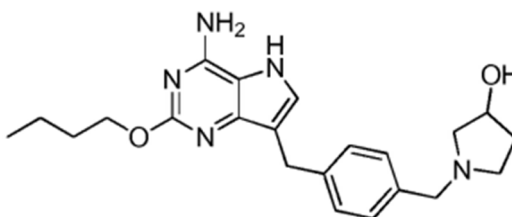
Etapa B: 2-butoxi-7-(4-((3-fluoropirrolidina-1-il)metil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.30-7.24 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.32 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.88-2.65 (m, 4H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J =7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)*m/z*: 398[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 7

1-(4-((4-amino-2-butoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)bencil)pirrolidina-3-ol



- 25 Etapa A: El 1-(4-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(hidroxil)metil)bencil)pirrolidina-3-ol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó pirrolidina-3-ol en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)*m/z*:542[M+H<sup>+</sup>].

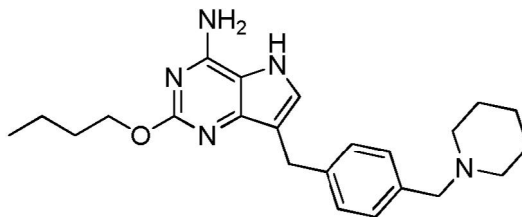
- 30 Etapa B: El formiato de 1-(4-((4-amino-2-butoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)bencil)pirrolidina-3-ol se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.43 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J =7.2 Hz, 3H).

- 35 MS (ESI)*m/z*: 396[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 8

2-butoxi-7-(4-(piperidina-1-ilmetil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



- 5 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-(piperidina-1-ilmetil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó piperidina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 540 [M+H<sup>+</sup>].

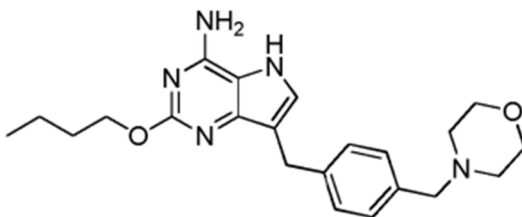
Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-(piperidina-1-ilmetil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 4H), 0.99 (t, J =7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 394[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 9

2-butoxi-7-(4-(morfolinometil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



- 15 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-(morfolinometil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usa morfolina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 542[M+H<sup>+</sup>].

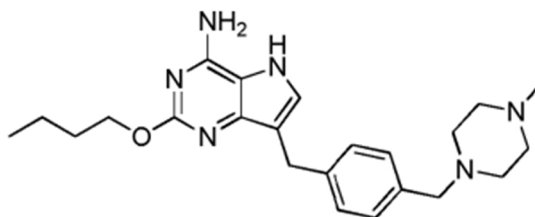
- 20 Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-(morfolinometil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.29 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0.98 (t, J =7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 396[M+H<sup>+</sup>].

- 25 Ejemplo 10

2-butoxi-7-(4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 1-metilpiperazina en lugar de 3,3-

difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 555 [M+H<sup>+</sup>].

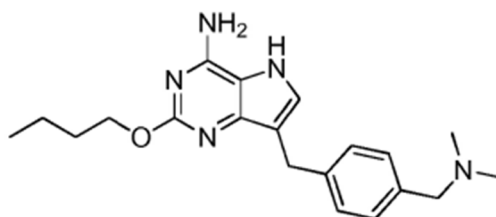
Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.29 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.49-2.26 (m, 11H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.99 (t, J =7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 409[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 11

2-butoxi-7-(4-((dimetilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



10

Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((dimetilamino)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó dimetilamina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 500[M+H<sup>+</sup>].

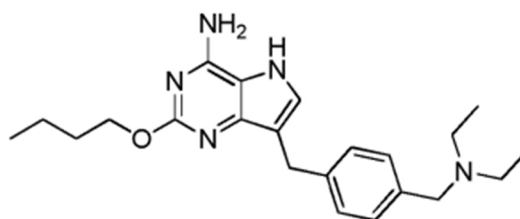
- 15 Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(4-((dimetilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.48 (s, 2H), 7.41 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 4.43 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.79 (m, J =6.8 Hz, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 354[M+H<sup>+</sup>].

- 20 Ejemplo 12

2-butoxi-7-(4-((dietilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



25

Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((dietilamino)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó dietilamina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

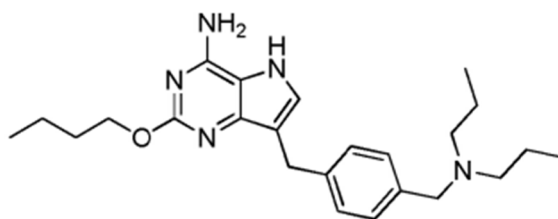
LCMS (ESI)m/z: 528[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(4-((dietilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.48 (s, 2H), 7.42 (s, 4H), 7.25 (s, 1H), 4.41 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.34 (t, J =6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H). MS (ESI)m/z: 382[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 13

2-butoxi-7-(4-((dipropilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((dipropilamino)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó dipropilamina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

5 LCMS (ESI)m/z: 556 [M+H<sup>+</sup>].

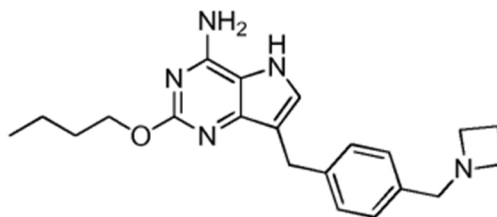
Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-((dipropilamino)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.29-7.19 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.32 (t, J =6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.00 (t, J =7.4 Hz, 3H), 0.87 (t, J =7.4 Hz, 6H).

10 MS (ESI)m/z: 410[M+H<sup>+</sup>],

Ejemplo 14

7-(4-(azetidín-1-ilmetil)bencil)-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



15 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-(azetidín-1-ilmetil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó azetidina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 512[M+H<sup>+</sup>].

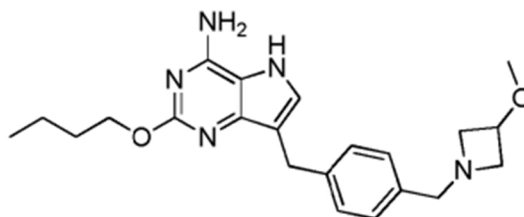
Etapa B: La 7-(4-(azetidín-1-ilmetil)bencil)-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 366[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 15

25 2-butoxi-7-(4-((3-metoxilazetidín-1-il)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((3-metoxilazetidín-1-il)metil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 3-metoxilazetidina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

30 LCMS (ESI)m/z: 542[M+H<sup>+</sup>].

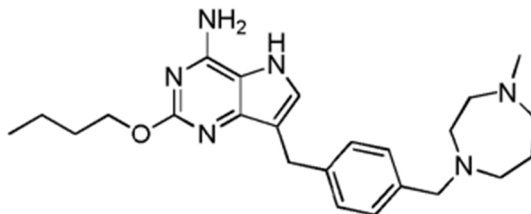
Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-((3-metoxilazetidín-1-il)metil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, J =6.8 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 396[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 16

2-butoxi-7-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



10 Etapa A: El ((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)encil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 1-metil-1,4-diazepano en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 569[M+H<sup>+</sup>].

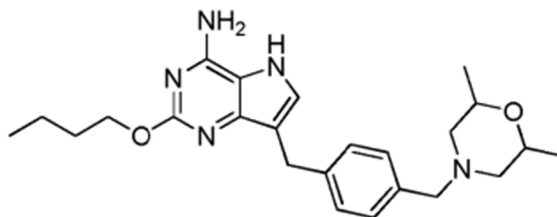
15 Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.41 (s, 3H), 7.34-7.24 (m, 5H), 4.52 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.87-2.84 (m, 5H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.03-0.99 (t, J =8.0 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 423[M+H<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 17

2-butoxi-7-(4-((2,6-dimetilmorfolinil)metil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



25 Etapa A: El ((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(4-((2,6-dimetilmorfolinil)metil)encil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 2,6-dimetilmorfolina en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 570 [M+H<sup>+</sup>].

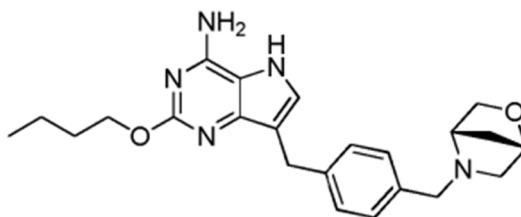
Etapa B: La 2-butoxi-7-(4-((2,6-dimetilmorfolinil)metil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

30 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.30-7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.34-4.30 (t, J =8.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.73 (d, J =12.0 Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.11 (d, J =10.4 Hz, 6H), 1.00 (t, J =8.0 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 424[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 18

7-(4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)encil)-2-butoxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)fenil)(4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de 3,3-difluorpirrolidina en la etapa B.

5 LCMS (ESI)m/z: 554[M+H<sup>+</sup>].

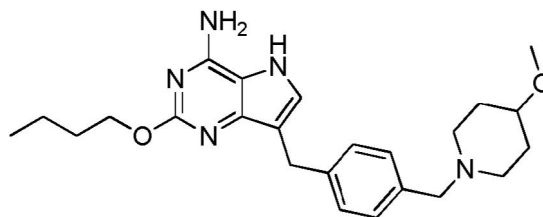
Etapa B: El formiato de 7-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)encil)-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-D]pirimidin-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

10 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ: 8.38 (s ancho, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 408[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 19

2-butoxi-7-(4-((4-metoxilpiperidina-1-il)metil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



15 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((4-metoxilpiperidina-1-il)metil)encil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 4-metoxilpiperidina en lugar de 3,3-difluorpirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 570[M+H<sup>+</sup>].

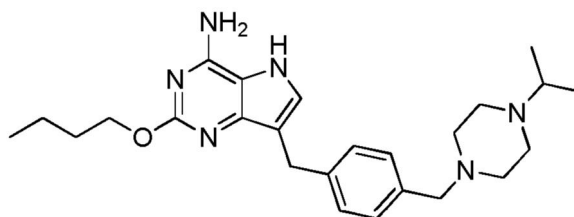
20 Etapa B: Formiato de 2-butoxi-7-(4-((4-metoxilpiperidina-1-il)metil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ: 8.45 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

25 MS (ESI)m/z: 424[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 20

2-butoxi-7-(4-((4-isopropilpiperazina-1-il)metil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



30 Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(4-((4-isopropilpiperazina-1-il)metil)encil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó 1-isopropilpiperazina en lugar de 3,3-



difluoropirrolidina en la etapa B.

LCMS (ESI)m/z: 583 [M+H<sup>+</sup>].

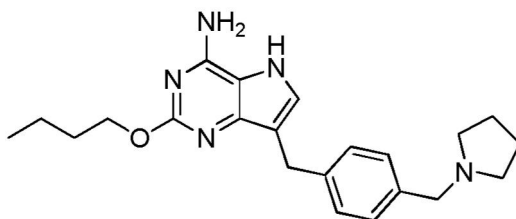
Etapa B: El formiato de 2-butoxi-7-(4-((4-isopropilpiperazina-1-il)metil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 300 MHz): δ: 8.45 (s, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 4.49 (t, J =8.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.35 (d, J =8.8 Hz, 6H), 1.04-0.99 (t, J =10.0 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 437[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 21

- 10 2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)(4-(pirrolidina-1-ilmetil)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, en donde se usó pirrol en lugar de 3,3-difluoropirrolidina en la etapa B.

- 15 LCMS (ESI)m/z: 526[M+H<sup>+</sup>].

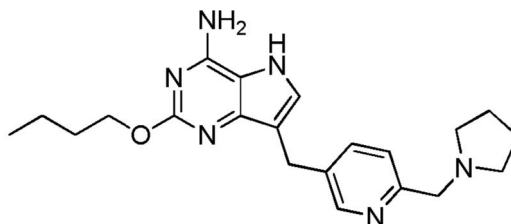
Etapa B: El formiato de la 2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina de se preparó por los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 5.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.41 (s, 2H), 7.46 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.48 (t, J =6.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.02 (t, J =7.2 Hz, 3H).

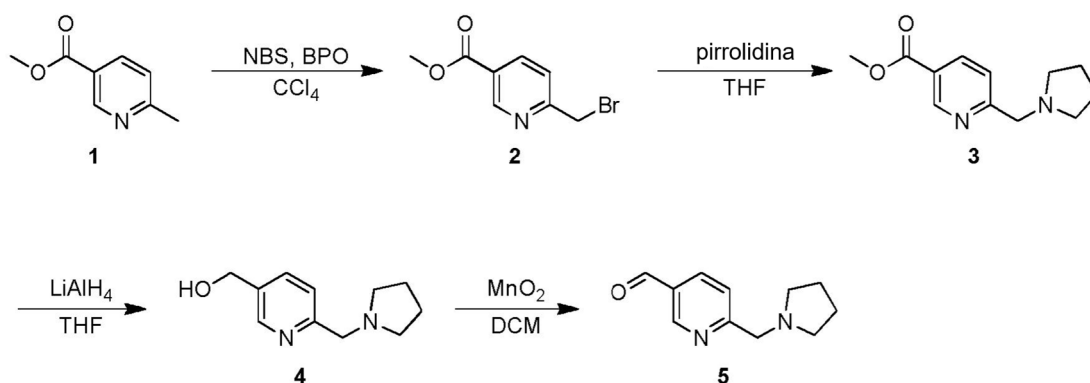
MS (ESI)m/z: 380[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 22

2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



- 25 Esquema para preparar el 6-(pirrolidina-1-ilmetil)nicotinaldehído:



Etapa A: A temperatura ambiente, a una solución de 6-metilnicotinato de metilo (10 g, 0.0662 mol) en  $\text{CCl}_4$  (100 ml) se añadió NBS (13.0 g, 0.0728 mol) y BPO (1.6 g, 0.0066 mol). La mezcla de reacción se calentó a  $75^\circ\text{C}$  y se agitó durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua (80 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (80 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=20/1) para dar el 6-(bromometil)nicotinato de metilo (5.2 g, rendimiento 34%) como un sólido marrón.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

MS (ESI)m/z: 230, 232[M+H+],

Etapa B: A  $0^\circ\text{C}$ , a una solución de pirrolidina (3.09 g, 43.47 mmol) y trietilamina (3 ml, 21.73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se añadió 6-(bromometil)nicotinato de metilo (5.0 g, 21.73 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=10/1) para dar el 6-(pirrolidina-1-ilmetil)nicotinato de metilo (4.1 g, rendimiento 86%) como un sólido marrón.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.11 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H).

MS (ESI)m/z: 221[M+H+].

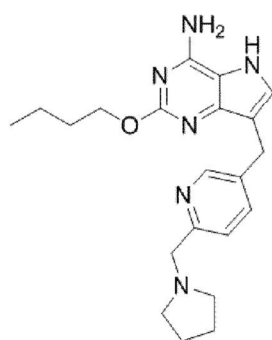
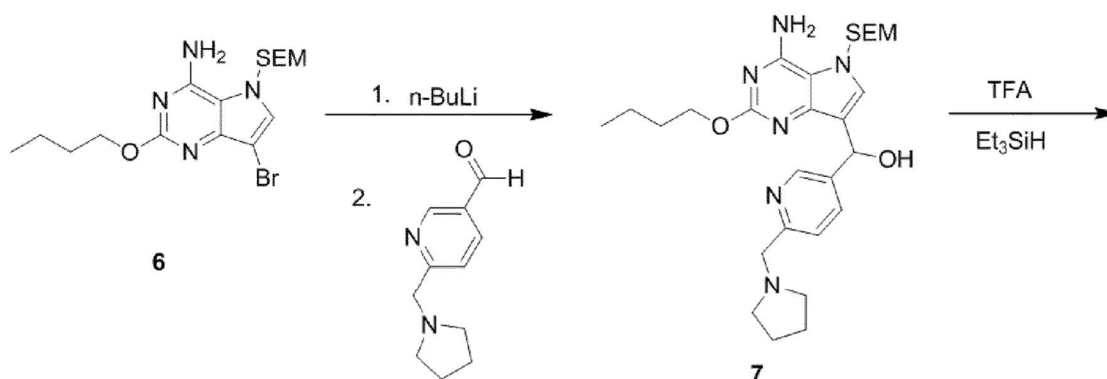
Etapa C: A una temperatura inferior a  $0^\circ\text{C}$ , a una solución de 6-(pirrolidina-1-ilmetil)nicotinato de metilo (3.0 g, 13.62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1.03 g, 27.24 mmol) en porciones con agitación. La reacción se llevó a cabo a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h y a temperatura ambiente durante otros 30 min. El análisis por TLC mostró la desaparición de los reaccionantes. La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió agua (1 ml) muy lentamente. Después se añadieron solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (1 ml) y agua (3 ml) con agitación enérgica. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se secó con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el (6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metanol (2.5 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.57-2.543 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 4H).

Etapa D: El (6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metanol (2.5 g, 13 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (50 ml). A  $0^\circ\text{C}$ , se añadió dióxido de manganeso (5.0 g, 58 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo al 15%) para dar el 6-(pirrolidina-1-ilmetil)nicotinaldehído (2.2 g, bruto) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI)m/z: 191[M+H+].

Esquema para preparar la 2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina:



Ejemplo 22

Procedimiento del ejemplo 22:

Etapa E: El (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metanol se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, en donde se usó el 6-(pirrolidina-1-ilmetil)nicotinaldehído en lugar de 1,3-bencenodialdehído en la etapa E.

LCMS (ESI)m/z: 527[M+H<sup>+</sup>].

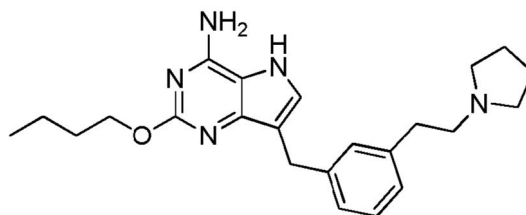
Etapa F: El formiato de 2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó como un sólido blanco por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.40 (s ancho, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 381[M+H<sup>+</sup>].

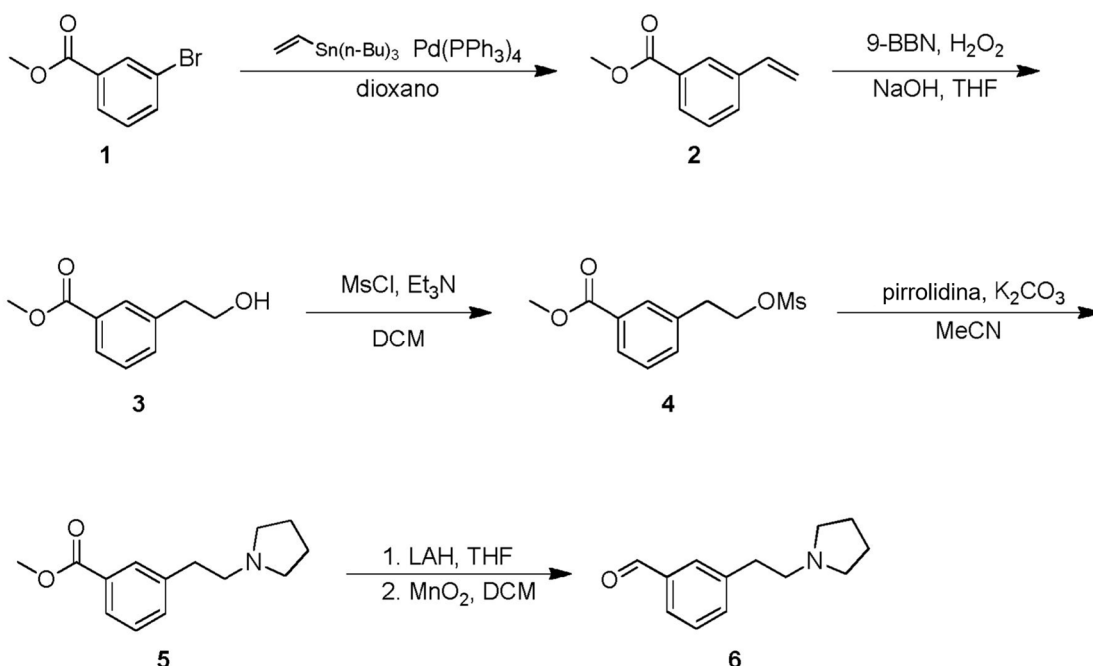
Ejemplo 23

2-butoxi-7-(3-(2-(pirrolidina-1-il)etil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



## ES 2 875 313 T3

Esquema para preparar el 3-(2-(pirrolidina-1-il)etil)benzaldehído:



Etapa A: En atmósfera de nitrógeno, una solución de 3-bromobenzoato de metilo (17.0 g, 79.0 mmol), tributilvinilestaño (33 g, 102 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.5 g, 4 mmol) en dioxano (200 ml) se agitó a 110°C durante 6 h y la reacción se inactivó por adición de solución acuosa de fluoruro de potasio al 10% (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min y se extrajo con acetato de etilo (150 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 25% en éter de petróleo) para dar 15 g de 3-vinilbenzoato de metilo bruto como un aceite amarillo. MS (ESI)m/z: 163[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-vinilbenzoato de metilo en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se añadió 9-BBN (0.5 M, 166 ml, 83 mmol) mediante un embudo de adición con agitación y la temperatura se mantuvo por debajo de -30°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después la mezcla se enfrió a -30°C, y se añadió solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% en masa, 19 ml) gota a gota y solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (40 ml) gota a gota lentamente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 9 g del 3-(2-hidroxi)etil)benzoato de metilo bruto como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (t, J =6.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J =6.5 Hz, 2H).

MS (ESI)m/z: 181[M+H<sup>+</sup>].

Etapa C: A aproximadamente 0°C, a una solución de 3-(2-hidroxi)etil)benzoato de metilo (10 g) en diclorometano anhidro (90 ml) se añadieron cloruro de metanosulfonilo (34 g, 299 mmol) y trietilamina (12 g, 118 mmol) con agitación. Los reaccionantes se agitaron a 0°C durante 1 h, se inactivaron con agua (50 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para dar 2.7 g de 3-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)benzoato de metilo como aceite incoloro.

MS (ESI)m/z: 259[M+H<sup>+</sup>].

Etapa D: se disolvieron pirrolidina (2.3 g, 31.3 mmol) y carbonato potásico (2.2 g, 16 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml), al que se añadió una solución de 3-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)benzoato de metilo (2.7 g, 10.4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a lo largo de 10 min. El líquido de reacción se agitó a 70°C durante 16 h, el cual después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano es 2%-5%) para dar el 3-(2-(pirrolidina-1-il)etil)benzoato de metilo (1.7 g, 71%) como un aceite amarillo.

MS (ESI)m/z: 234[M+H<sup>+</sup>].

Etapa E: El 3-(2-(pirrolidina-1-il)etil)benzaldehído se preparó por los procedimientos de la etapa C, D de acuerdo con el ejemplo 22.

MS (ESI)m/z: 204[M+H<sup>+</sup>].

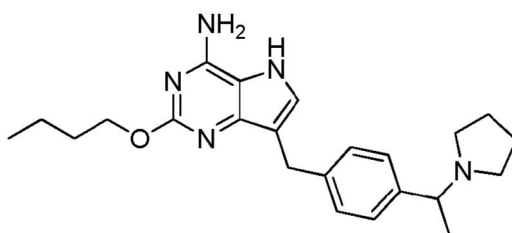
5 Etapa F: El formiato de 2-butoxi-7-(3-(2-(pirrolidina-1-il)etil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.42 (s, 2H), 7.30-7.13 (m, 5H), 4.38 (t, J =6.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.41 (t, J =7.6 Hz, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 3.01 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.09-2.05 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, J =7.6 Hz, 3H).

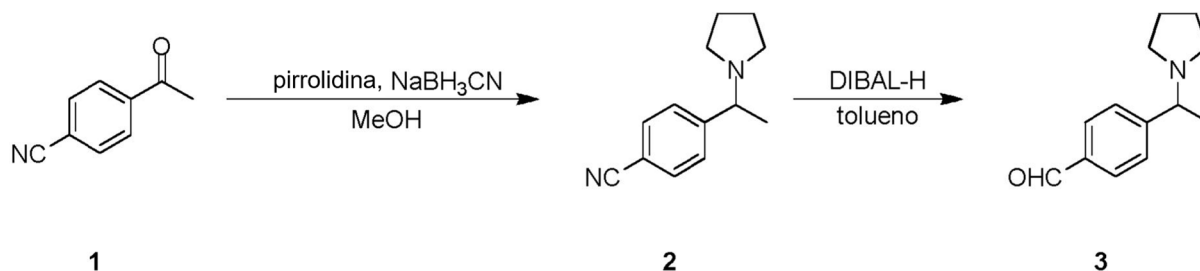
MS (ESI)m/z: 394[M+H<sup>+</sup>].

10 Ejemplo 24

2-butoxi-7-(4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina



Esquema para preparar 4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)benzaldehído:



15 Etapa A: A una solución de 4-cianoacetofenona (4 g, 27.56 mmol) y pirrolidina (2.94 g, 41.33 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido acético (0.5 ml) y cianoborohidruro sódico (5.2 g, 82.67 mmol) con agitación y la temperatura se mantuvo por debajo de 0°C. Los reaccionantes se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=1/3) para dar 2.8 g de 4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)benzonitrilo como un aceite incoloro.

20 MS (ESI)m/z: 201[M+H<sup>+</sup>].

Etapa B: De -20 a -10°C, a una solución de 4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)benzonitrilo (2 g, 10 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se añadió una solución de DIBAL-H (1 M, 20 ml, 20 mmol) a lo largo de 1 h. El líquido de reacción se agitó durante 3 h adicionales, se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=50/1-10/1) para dar el 4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)benzaldehído (680 mg, 33.5%) como un aceite incoloro.

(ESI)m/z: 204[M+H<sup>+</sup>].

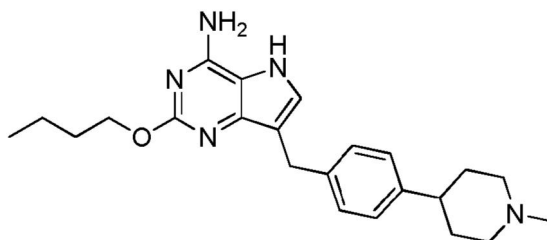
Etapa C: El formiato de 2-butoxi-7-(4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)encil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

30 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.50 (s, 2H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 4.45 (t, J =6.4, 2H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 4H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 3H), 1.55 -1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J =7.4, 3H).

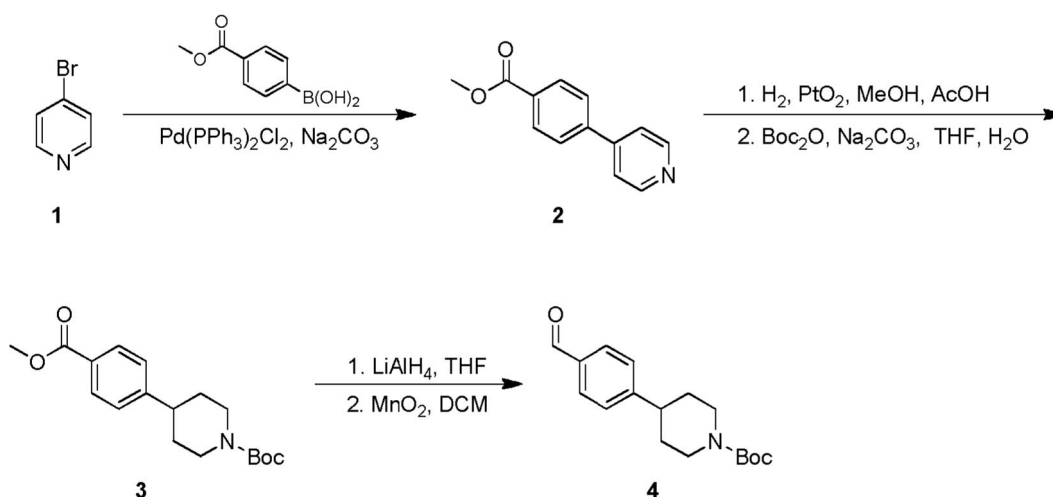
MS (ESI)m/z: 394[M+H<sup>+</sup>].

## Ejemplo 25

2-butoxi-7-(4-(1-metilpiperidina-4-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Esquema para preparar el 4-(4-formilfenil)piperidina-1-formiato de terc-butilo:



- 5 Etapa A: En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-bromopiridina (3.0 g, 19.0 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)bórico (2.63 g, 14.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.35 g, 0.5 mmol) y carbonato sódico (6.91 g, 65.2 mmol) en 1, 2-dimetoxietano (40 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 10 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=6/1-2/1) para dar el 4-(piridina-4-il)benzoato de metilo (2.7 g, rendimiento: 86.8%) como un sólido blanco.

MS (ESI)m/z: 214[M+H<sup>+</sup>].

- 15 Etapa B: A una solución de 4-(piridina-4-il)benzoato de metilo (3.8 g, 17.8 mmol) y PtO<sub>2</sub> (0.2 g) en metanol (40 ml) se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico y la mezcla se calentó a aproximadamente 50°C y se agitó en atmósfera de hidrógeno (3,5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi)) durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el 4-(piperidina-4-il)benzoato de metilo (4.0 g) bruto como el hidrocloreto sin más purificación.

MS (ESI)m/z: 220[M+H<sup>+</sup>].

- 20 Etapa C: A una solución mezclada de 4-(piperidina-4-il)benzoato de metilo (5.0 g, 22.8 mmol) y carbonato potásico (25.0 g, 182.2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml)/agua (50 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (10.0 g, 45.8 mmol) en porciones con agitación y la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h más, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=6/1-1/1) para dar el 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-formiato de terc-butilo (1.9 g, rendimiento: 26.4%) como un sólido blanco.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84-2.68 (m, 3H), 1.85 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

MS (ESI)m/z: 320[M+H<sup>+</sup>].

Etapa D: El 4-(4-formilfenil)piperidina-1-formiato de terc-butilo se preparó por los procedimientos de la etapa C, D de acuerdo con el ejemplo 22.

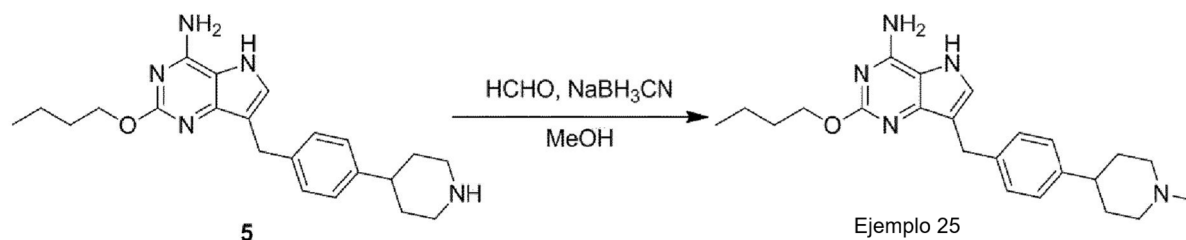
- 30 MS (ESI)m/z: 312.1[M+Na<sup>+</sup>].

Etapa F: La 2-butoxi-7-(4-(piperidina-4-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos

de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

MS (ESI)m/z: 380.2[M+H<sup>+</sup>].

Preparación de la 2-butoxi-7-(4-(1-metilpiperidina-4-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina:

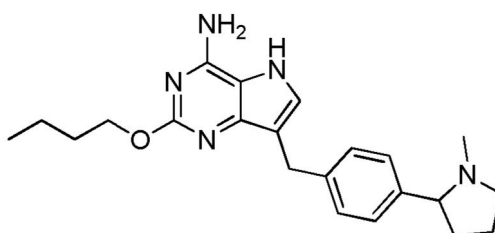


- 5 Etapa G: Después de agitar durante 5 min, a una solución de 2-butoxi-7-(4-(piperidina-4-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina (100 mg, 0.264 mmol) y HCHO (20 mg, 0.666 mmol) en metanol (5 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (50 mg, 0.796 mmol). Los reaccionantes se agitaron a temperatura ambiente durante 0.5 h, se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 7.48 mg de 2-butoxi-7-(4-(1-metilpiperidina-4-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina. RMN
- 10 <sup>1</sup>H (Metanol, 400 MHz): δ 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

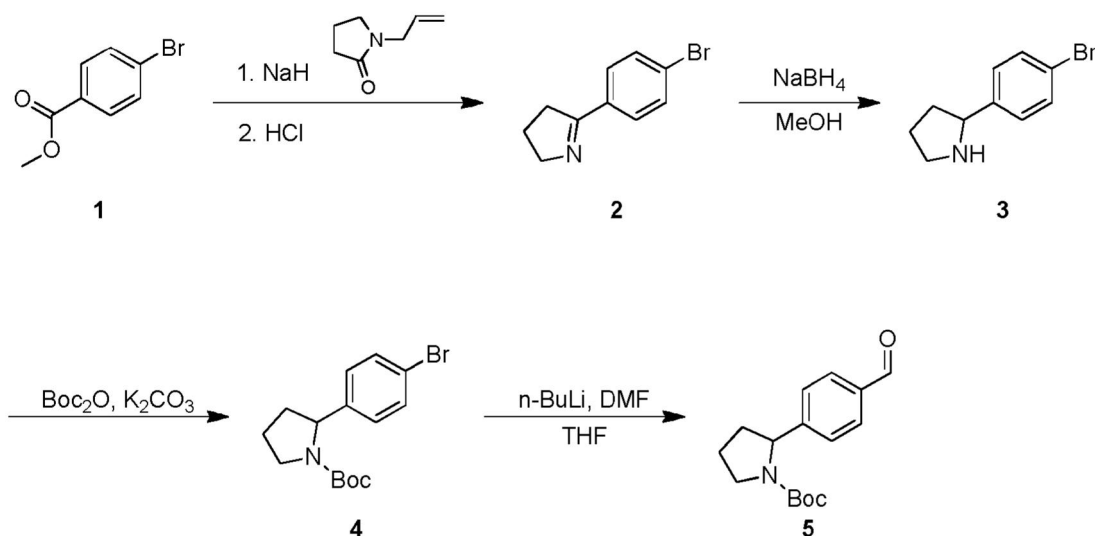
MS (ESI)m/z: 394[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 26

- 15 2-butoxi-7-(4-(1-metilpirrolidina-2-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Esquema para preparar el 2-(4-formilfenil)pirrolidina-1-formiato de terc-butilo:



- 20 Etapa A: A 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub>, a una mezcla de NaH (446 mg, 18.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió 1-alil-pirrol-2-ona (1.14 g, 9.11 mmol) y después una solución de 4-bromobenzoato de metilo en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) lentamente. La mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con ácido clorhídrico 6 N. La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 12 h y la fase acuosa

se lavó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se hizo básica con hidróxido sódico 1 N hasta que el pH era aproximadamente 9 y después se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a vacío para dar 2.0 g de 5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

- 5 Etapa B: A 0°C a una solución de 5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (2.0 g, 9.0 mmol) en metanol (20 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (684 mg, 18.1 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1) mostró agotamiento de los materiales de partida. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml). A la mezcla de la etapa anterior se añadió carbonato potásico (1.51 g, 10.9 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (2.3 g, 10.5 mmol). La mezcla se agitó a 20°C
- 10 durante 2 h y la placa de cromatografía en capa fina (agente de desarrollo: éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) mostró el agotamiento de los materiales de partida. La mezcla después se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2) y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 2-(4-bromofenil)pirrolidina-1-formiato de terc-butilo (1.5 g, rendimiento: 51.1%) como un sólido amarillo.

- 15 Etapa C: A -78°C en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-(4-bromofenil)pirrolidina-1-formiato de terc-butilo (0.6 g, 1.839 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió n-BuLi (1.5 ml, 2.76 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, a la que se añadió lentamente N,N-dimetilformamida (192 mg, 2.63 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante otros 30 min y se inactivó con 3 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se destilaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=15:1-10:1) para dar el 2-(4-formilfenil)pirrolidina-1-formiato de terc-butilo (0.4 g, rendimiento: 79.1%) como un aceite incoloro.
- 20

MS (ESI)m/z: 276.0[M+1<sup>+</sup>].

Preparación de la 2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-2-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina:

- 25 Etapa D: La 2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-2-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

MS (ESI)m/z: 366.2[M+1<sup>+</sup>].

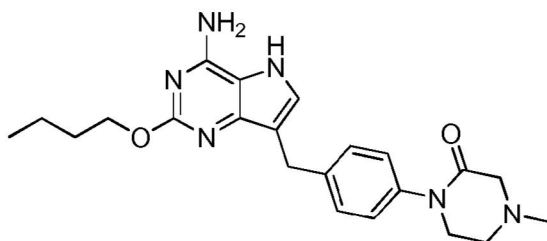
- 30 Preparación de la 2-butoxi-7-(4-(1-metilpirrolidina-2-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina: Etapa E: la 2-butoxi-7-(4-(1-metilpirrolidina-2-il)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.27 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.31-2.87 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 5H), 1.54-1.48 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 380[M+1<sup>+</sup>].

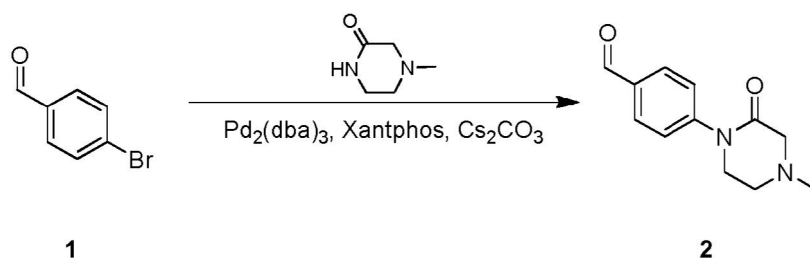
- 35 Ejemplo 27

1-(4-((4-amino-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metil)fenil)-4-metilpiperazina-2-ona



Preparación del 4-(4-metil-2-oxopiperazina-1-il)benzaldehído:





- 5 Etapa A: A una solución de 4-bromo-benzaldehído (1.8 g, 9.73 mmol), 4-metilpiperazina-2-ona (1.44 g, 12.6 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (768 mg, 0.84 mmol), Xantphos (435 mg, 0.75 mmol) y carbonato de cesio (5.48 g, 16.8 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió agua (1 gota). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 1.5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el 4-(4-metil-2-oxopiperazina-1-il)benzaldehído (1.8 g, 84.8%) como un sólido blanco.

MS (ESI)m/z: 219[M+H<sup>+</sup>].

Preparación de la 1-(4-((4-amino-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metil)fenil)-4-metilpiperazina-2-ona:

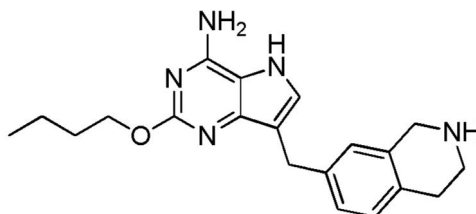
- 10 Etapa B: La 1-(4-((4-amino-2-butoxi-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metil)fenil)-4-metilpiperazina-2-ona se preparó con los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.52 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

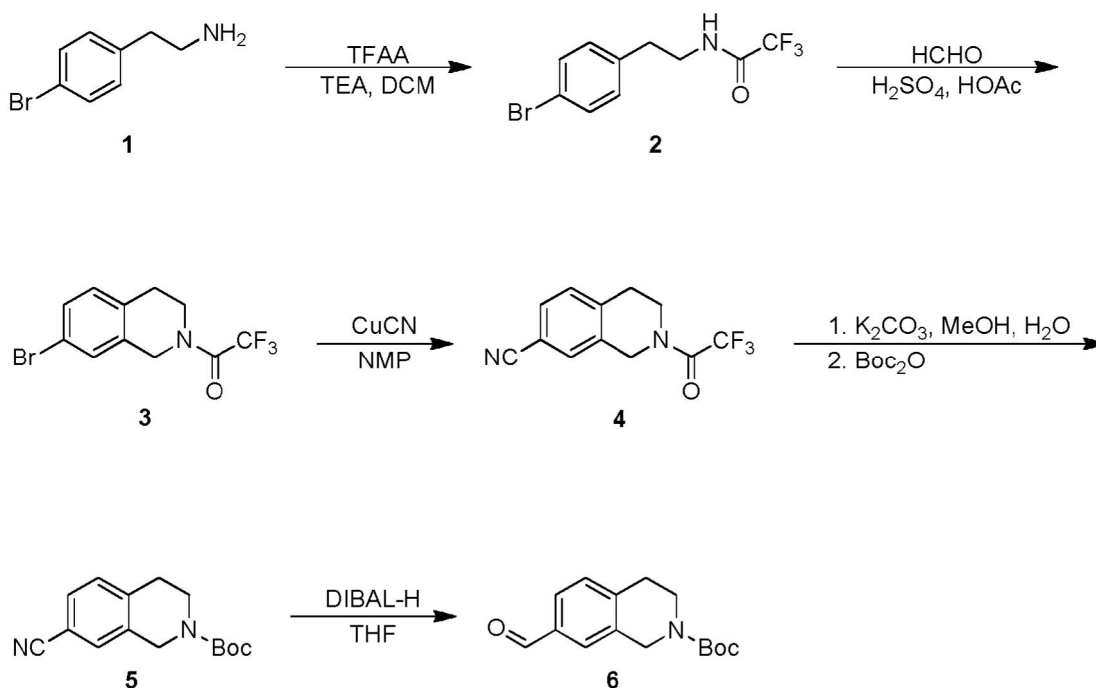
MS (ESI)m/z: 409[M+H<sup>+</sup>].

- 15 Ejemplo 28

2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Esquema para preparar el 7-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo:



Etapa A: En atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una solución de 2-(4-bromofenil)etilamina (27 g, 0.13 mol) y trietilamina (16.4 g, 0.16 mol) en diclorometano anhidro (300 ml) se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (34 g, 0.16 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con agua. La capa orgánica se aisló y se concentró hasta sequedad a vacío para dar la N-(4-bromofenil)-trifluoroacetamida (37 g, 96.1%) como un sólido blanco.

MS (ESI)m/z: 296, 298[M+H+].

Etapa B: A una suspensión de N-(4-bromofenil)-trifluoroacetamida (37 g, 0.12 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml)/ácido acético (300 ml) se añadió paraformaldehído (10.2 g, 0.34 mol) en porciones con agitación. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se vertió en agua helada (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (400 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina, se secaron con sulfato magnésico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo al 5%) para dar la 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-trifluoroetil-cetona (33 g, 89.3%).

MS (ESI)m/z: 308, 310[M+H+].

Etapa C: A una solución de 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-trifluoroetil-cetona (30 g, 0.1 mol) en metilpirrolidina-2-ona anhidra (300 ml) se añadió cianuro de cobre (18 g, 0.2 mol). La mezcla de reacción se agitó a 180°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente en agua helada (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar 25 g del 2-trifluoroacetil-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa.

MS (ESI)m/z: 255[M+H+].

Etapa D: Se disolvieron el 2-trifluoroacetil-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo (25 g, 0.1 mol) y carbonato potásico (25 g, 0.18 mol) en disolventes mixtos de metanol (300 ml) y agua (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (26 g, 0.12 mol) en porciones a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo al 5%) para dar el 7-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (14 g, 54%) como un sólido blanco.

MS (ESI)m/z: 259[M+H+].

Etapa E: En atmósfera de nitrógeno a -10°C, a una solución de 7-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3.9 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 6 ml, 6.0 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 h y se inactivó con agua (0.24 ml). Después se añadió solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0.24 ml) seguido de 0.6 ml agua. La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min más, se secó con sulfato magnésico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo al 10%) para dar el 7-formil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 70%) como un aceite amarillo.

5 MS (ESI)m/z: 262[M+H<sup>+</sup>].

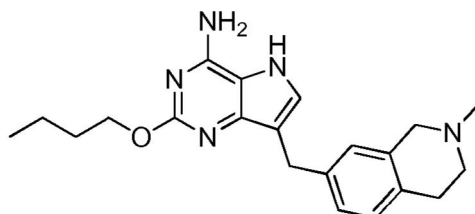
Preparación de la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina:

Etapa F: El formiato de 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó con los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

10 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.49 (s, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.44 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.47 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.08 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS (ESI)m/z: 352[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 29

2-butoxi-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



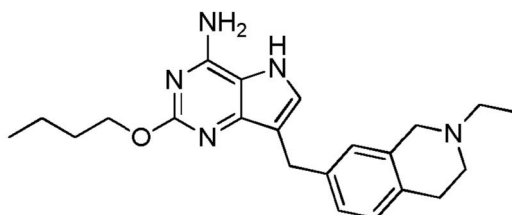
15 Usando la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina como material de partida, por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25, se preparó la 2-butoxi-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 4.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.6 Hz, 3H).

20 MS (ESI)m/z: 366[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 30

2-butoxi-7-((2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



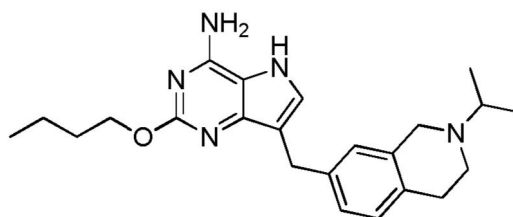
25 Usando la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina como material de partida, con los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25, se preparó el formiato de 2-butoxi-7-((2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.43 (s, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.15 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.42 (t, J=8.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J=6.0 Hz, 3H).

30 MS (ESI)m/z: 380[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 31

2-butoxi-7-((2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



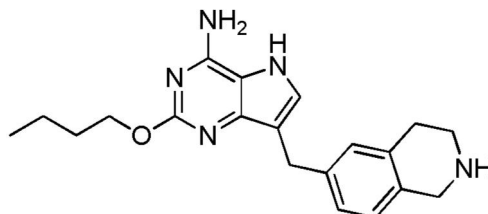
Usando la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina como material de partida, con los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25, se preparó la 2-butoxi-7-((2-isopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.10-7.08 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 4.32 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.01 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

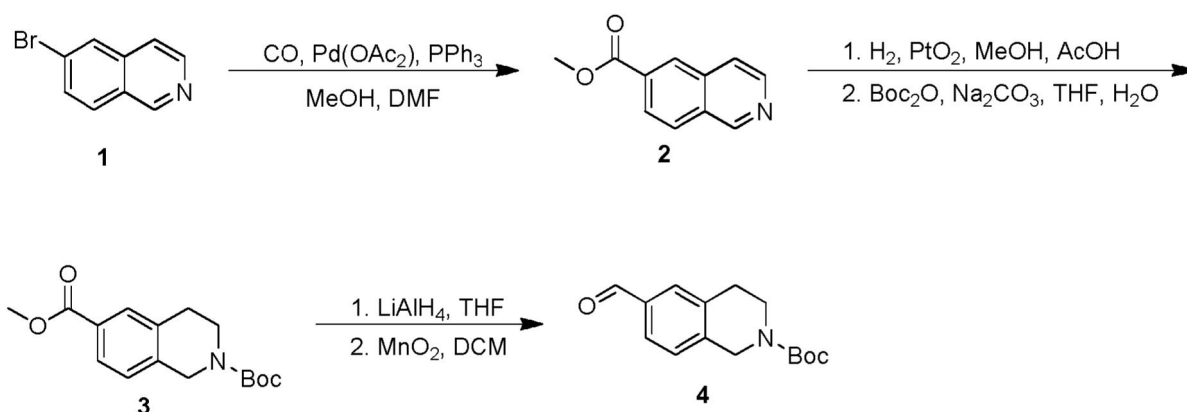
MS (ESI)m/z: 394[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 32

- 10 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Esquema para preparar el N-t-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-6-formaldehído:



- 15 Etapa A: A una solución mezclada de 6-bromoisquinolina (10 g, 48 mmol) en N,N-dimetilformamida/metanol (V/V=1/1) (200 ml) se añadieron acetato sódico (5.0 g, 61 mmol), trifenilfosfina (3.0 g, 11.4 mmol) y acetato de paladio (2.8 g, 12 mmol). La mezcla se puso en un autoclave con CO a 300 kPa y se calentó a 100°C. Después de agitar durante 15 h, la terminación de la reacción se determinó por LC-MS y los reaccionantes se filtraron con tierra de diatomeas (elución con acetato de etilo). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para dar el isoquinolina-6-carboxilato de metilo (8.9 g, rendimiento: 98%).
- 20

MS (ESI)m/z: 188[M+H<sup>+</sup>].

- 25 Etapa B: En atmósfera de nitrógeno, a una solución de isoquinolina-6-carboxilato de metilo (10 g, 53.5 mmol) en metanol (100 ml) se añadieron ácido acético (2 ml) y PtO<sub>2</sub> (200 mg) con agitación. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 40°C durante 3 h y después el catalizador se separó por filtración con tierra de diatomeas. La mezcla se concentró a vacío para dar el 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-6-carboxilato de metilo (9 g, rendimiento: 88%) sin purificación adicional.

MS (ESI)m/z: 192[M+H<sup>+</sup>].

Etapa C: El N-t-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxilato de metilo se preparó con los procedimientos de la etapa C de acuerdo con el ejemplo 25.

MS (ESI)m/z: 292 [M+H<sup>+</sup>].

- 5 Etapa D: El N-t-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-formaldehído se preparó por los procedimientos de la etapa C, D de acuerdo con el ejemplo 22.

MS (ESI)m/z: 262 [M+H<sup>+</sup>].

Preparación de la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina:

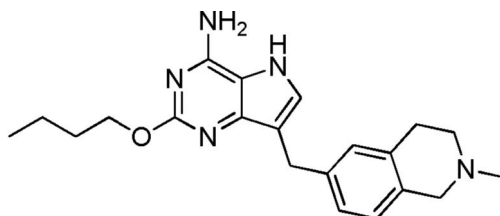
Etapa E: La 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa E, F de acuerdo con el ejemplo 22.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.12-7.09 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.32 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.13 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.01 (s, 3H).

MS (ESI)m/z: 352[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 33

- 15 2-butoxi-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



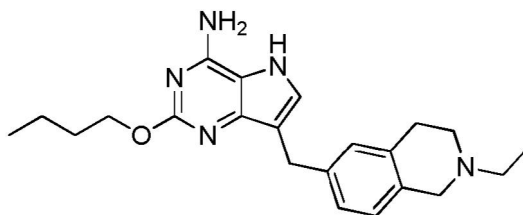
Usando la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina como material de partida, con los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25, se preparó la 2-butoxi-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.10-7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.01 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 366[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 34

- 25 2-butoxi-7-((2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



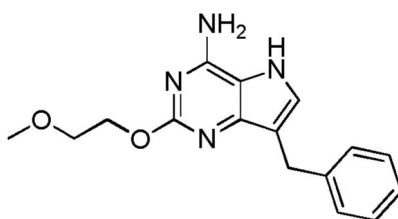
Usando la 2-butoxi-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina como material de partida, con los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 25, se preparó la 2-butoxi-7-((2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.11-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 380[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 35

- 35 7-bencil-2-(2-metoxiletóxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



Etapa A: El (4-amino-2-(2-metoxietoxil)-5-((2-(trimetilsililetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-il)(fenil)metanol se preparó por los procedimientos de la etapa C, D, E de acuerdo con el ejemplo 1.

MS (ESI)m/z: 44S[M+H<sup>+</sup>].

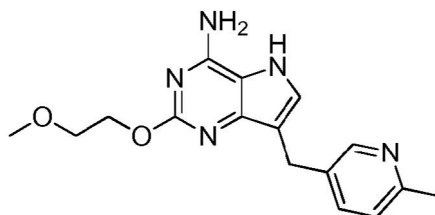
- 5 Etapa B: El formiato de 7-bencil-2-(2-metoxietoxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa G de acuerdo con el ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.39 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 6H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).

MS (ESI)m/z: 299[M+H<sup>+</sup>].

10 Ejemplo 36

2-(2-metoxietoxil)-7-((6-metilpiridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



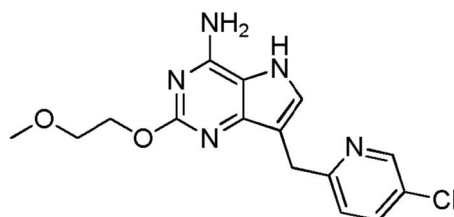
El formiato de 2-(2-metoxietoxil)-7-((6-metilpiridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa A, B de acuerdo con el ejemplo 35.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (Metanol - d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.34 (s, 3H), 7.66 (dd, *J* = 2.4 Hz/*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

MS (ESI)m/z: 314[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 37

7-((5-cloropiridina-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



20

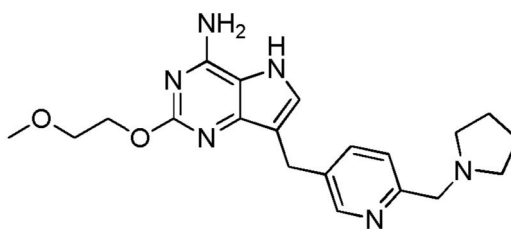
El formiato de 7-((5-cloropiridina-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa A, B de acuerdo con el ejemplo 35.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.4 Hz/*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H).

- 25 MS (ESI)m/z: 334[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 38

2-(2-metoxietoxil)-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina

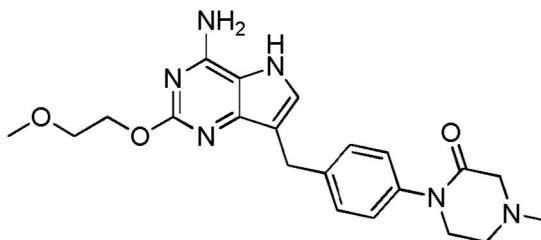


El formiato de 2-(2-metoxietoxil)-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó por los procedimientos de la etapa A, B de acuerdo con el ejemplo 35.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 4H). MS (ESI)m/z: 383 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 39

1-(4-((4-amino-2-(2-metoxietoxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metil)fenil)-4-metilpiperazina-2-ona



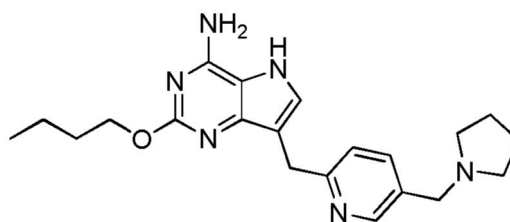
- 10 La 1-(4-((4-amino-2-(2-metoxietoxil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)metil)fenil)-4-metilpiperazina-2-ona se preparó por los procedimientos de la etapa A, B de acuerdo con el ejemplo 35.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS (ESI)m/z: 411[M+H<sup>+</sup>].

- 15 Ejemplo 40

2-butoxi-7-((5-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-2-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina



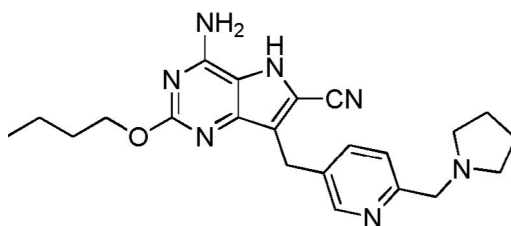
El formiato de 2-butoxi-7-((5-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-2-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 22.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (s ancho, 2H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.44 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.01 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

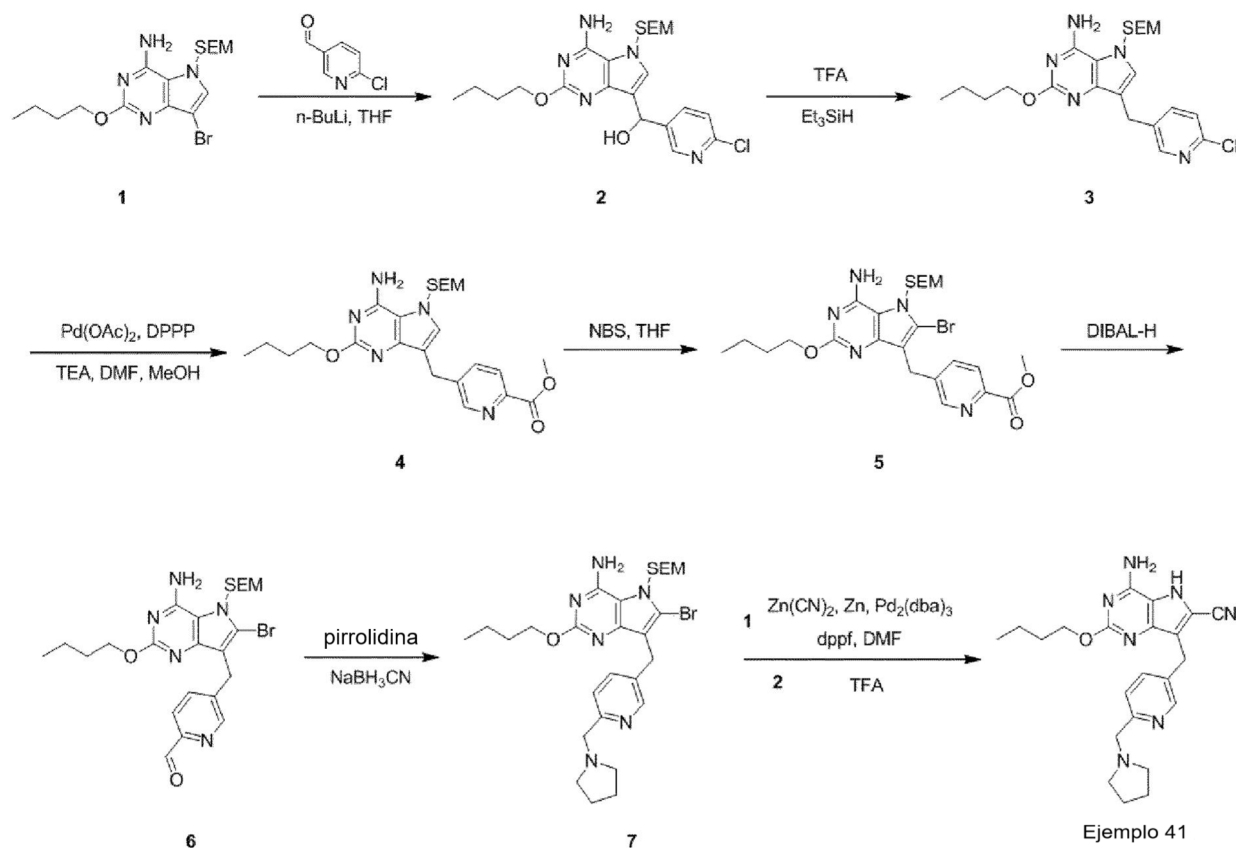
MS (ESI)m/z: 381[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 41

- 25 4-amino-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Procedimientos del ejemplo 41:



Procedimientos del ejemplo 41:

- 5 Etapa A: En atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a una solución de 7-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-amina (10.00 g, 24.07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se añadió n-BuLi (6.17 g, 96.28 mmol). La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, a la que se añadió gota a gota una solución de 6-cloronicotinaldehído (10.22 g, 72.21 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h más, se vertió lentamente en agua (150 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 mlx2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=5/1-1/3) para dar el (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(6-cloropiridina-3-il)metanol (5.00 g, 43.45%) como un sólido amarillo.
- 10
- 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8.52 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J=2.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (s ancho, 2H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.31 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.51 (qd,  $J=7.5, 14.9$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 1.06-0.87 (m, 5H), 0.00 (s, 9H). MS (ESI)m/z: 478[M+H $^+$ ].

- Etapa B: A temperatura ambiente, a una solución de (4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-il)(6-cloropiridinapiridina-3-il)metanol (5.00 g, 10.46 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) se añadió trietilsilano (6.08 g, 52.30 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y se agitó además durante 20 min seguido de extracción con acetato de etilo (100 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mlx2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía
- 20



en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=3/1) para dar la 2-butoxi-7-((6-cloropiridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina (2.30 g, 47.59%) como un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.52 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.89 (s ancho, 2H), 5.40-5.23 (m, 2H), 4.31 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.66-3.47 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1, 07-0.82 (m, 5H), 0.00 (s, 9H).

MS (ESI)*m/z*: 462[M+H<sup>+</sup>].

Etapa C: A una solución de 2-butoxi-7-((6-cloropiridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*D*]pirimidina-4-amina (2.30 g, 4.98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se añadió acetato de paladio (111.75 mg, 0.5 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (205.30 mg, 0.5 mmol), trietilamina (1.51 g, 14.93 mmol) y metanol (797.43 mg, 24.89 mmol). La suspensión se sometió a vacío y se gasificó con CO varias veces. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó en atmósfera de CO (3 MPa) durante 24 h. La placa de cromatografía de capa fina (agente de desarrollo: éter de petróleo/acetato de etilo=1/1) mostró el agotamiento de los materiales de partida. Los compuestos insolubles se separaron por filtración y se llevó a cabo la concentración. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=1/1) para dar el 5-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)picolinato de metilo (1.10 g, 45.48%) como un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.76 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.71 (s ancho, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.33 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 1.85-1, 74 (m, 2H), 1, 53 (qd, *J*=7.4, 15.0 Hz, 2H), 1, 28 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1, 02-0.90 (m, 5H), 0.00 (s, 9H).

MS (ESI)*m/z*: 486[M+H<sup>+</sup>].

Etapa D: A una temperatura inferior a 0°C, a una solución de 5-((4-amino-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)picolinato de metilo (800.00 mg, 1.65 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió bromosuccinamida (293.18 mg, 1.65 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (20 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por placa de cromatografía en capa fina para dar el 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)picolinato de metilo (160.00 mg, 17.18%) como un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.85 (s ancho, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.34 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3, 60 (m, 2H), 1.84-1, 72 (m, 4H), 1.59-1, 47 (m, 2H), 0.98 (q, *J*=7.8 Hz, 5H), 0.01 (s, 9H).

MS (ESI)*m/z*: 565, 567[M+H<sup>+</sup>].

Etapa E: En atmósfera de nitrógeno a -78°C, a una solución del 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)picolinato de metilo (150.00 mg, 0.266 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (56.28 mg, 0.396 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a vacío para dar aproximadamente 150 mg de 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)piridinaldehído bruto sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96-7.80 (m, 2H), 5.72 (s ancho, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.34 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.06-0.81 (m, 5H), 0.01 (s, 9H).

MS (ESI)*m/z*: 535, 537[M+H<sup>+</sup>].

Etapa F: A una solución de 5-((4-amino-6-bromo-2-butoxi-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-7-il)metil)piridinaldehído (150.00 mg, 0.281 mmol), pirrolidina (29.94 mg, 0.421 mmol), ácido acético (0.2 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (35.27 mg, 0.561 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en mezcla de hielo/agua (relación en volumen =1/1, 15 ml), se agitó durante 20 min, y se extrajo con acetato de etilo (40 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mlx2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 150 mg de la 6-bromo-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina como un sólido amarillo.

MS (ESI)*m/z*: 589, 591[M+H<sup>+</sup>].

Etapa G: A *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadieron 6-bromo-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-4-amina (150.00 mg, 254.39 μmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23.30 mg, 25.44 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (14.10 mg, 25.44 μmol), cianuro de zinc (59.74 mg, 508.78 μmol) y

Zn (33.27 mg, 508.78  $\mu$ mol), y la mezcla se reemplazó con nitrógeno y se calentó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (30 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el 4-amino-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg, 88.05%).

MS (ESI)m/z: 536[M+H<sup>+</sup>].

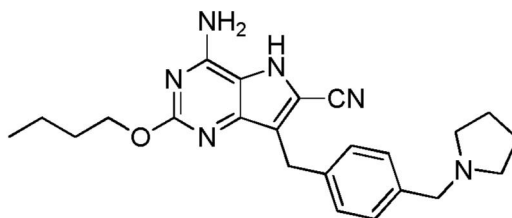
Etapa H: A 20°C una solución de 4-amino-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxil)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg, 0.224 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a 20°C durante 12 h y se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó con HPLC preparativa para dar 8.7 mg de 4-amino-2-butoxi-7-((6-(pirrolidina-1-ilmetil)piridina-3-il)metil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.33 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.02-0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 406 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 42

15 4-amino-2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



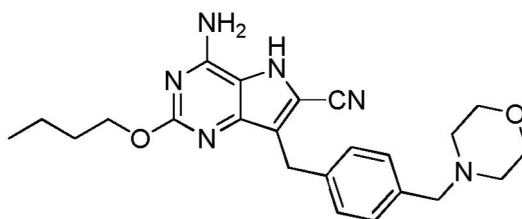
El 4-amino-2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 41 y se siguieron las etapas A, B, C, D, E, F, G, H del ejemplo 41.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.34-7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26-7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.36-4.33 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.57 (s ancho, 4H), 1.82-1.77 (m, 6H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)m/z: 405 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 43

4-amino-2-butoxi-7-(4-(morfolinometil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



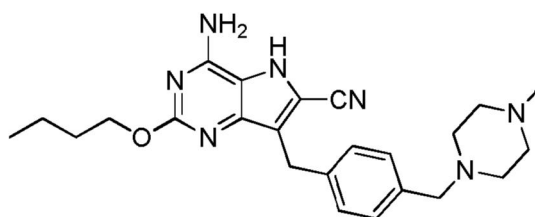
25 El hidrocloreto del 4-amino-2-butoxi-7-(4-(morfolinometil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 41 y se siguieron las etapas A, B, C, D, E, F, G H del ejemplo 41.

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz):  $\delta$ : 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.60 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.03 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

30 LCMS (ESI)m/z: 421[M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo 44

4-amino-2-butoxi-7-(4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)encil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo



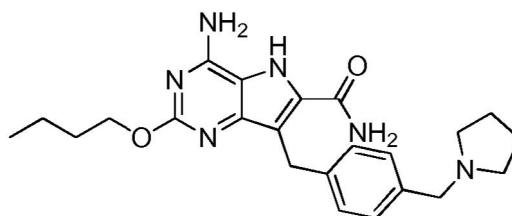
El hidrocloreto del 4-amino-2-butoxi-7-(4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 41 y se siguieron las etapas A, B, C, D, E, F, G H del ejemplo 41.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ: 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89-3.45 (m, 8H), 3.02 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

LCMS (ESI)*m/z*: 434[M+H<sup>+</sup>].

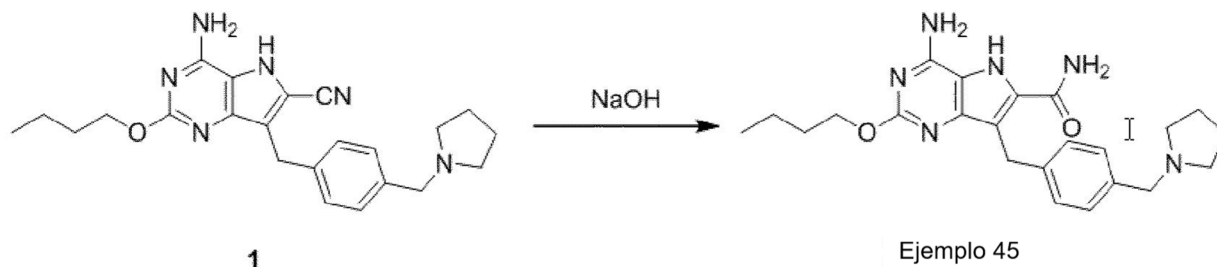
Ejemplo 45

4-amino-2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-formamida



10

Procedimientos del ejemplo 45:



15

Etapas A: El 4-amino-2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (90 mg, 0.22 mmol) e hidróxido sódico (34 mg, 0.85 mmol) se disolvieron en disolventes mezclados de metanol (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a vacío y se purificaron por HPLC preparativa para dar 10 mg de la 4-amino-2-butoxi-7-(4-(pirrolidina-1-ilmetil)bencil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-6-formamida.

20

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.17-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS (ESI)*m/z*: 423 [M+H<sup>+</sup>].

Ejemplo experimental 1: cribado de actividad de unión al receptor tipo Toll 7 y receptor tipo Toll 8 in vitro

Reactivos:

25

Célula HEK-blue hTLR7 y célula HEK-blue hTLR8 (disponibles en InvivoGen)

Medio DMEM

suero bovino fetal inactivado por calor

Reactivo antimicoplasma Normocin™

bleomicina

blasticidina

Esquema:

1. Preparación de una placa de compuestos de 96 pocillos:
- 5 Los compuestos se diluyeron en gradiente con DMSO en 3 veces usando la estación de trabajo de líquidos POD empezando en una concentración de 10 mmol/l y se diluyeron 10 puntos (de 2ª columna a 11ª columna, y cada punto se duplicó). En la 12ª columna, se añadió 1 µl de compuesto positivo R848 5 mg/ml como control positivo; y en la 1ª columna, se añadió 1 µl de DMSO como control negativo. Cada pocillo contenía 1 µl de DMSO.
2. Las células en el matraz de cultivo se recogieron y la densidad celular se diluyó a 250 000 células/ml.
- 10 3. Se añadieron 200 µl (50 000 células/pocillo) de suspensión celular a la placa de compuesto preparada y la concentración final de DMSO en cada pocillo era de 0.5%.
4. Las placas de cultivo que contenían células y los compuestos se incubaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> durante 24 h a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%.
- 15 5. Después de 24 h de incubación, se retiraron 20 µl de líquido sobrenadante de cada pocillo a una placa de ensayo transparente de 96 pocillos. A cada pocillo de la placa de ensayo se le añadieron 180 µl de reactivo Quanti-Blue y la placa se incubó en una incubadora a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 1 h.
6. Después de 1 h, se determinó el contenido de fosfatasa alcalina en 20 µl de líquido sobrenadante usando Microplate Reader OD650.
7. La CE<sub>50</sub> de cada compuesto se obtuvo con el software Prism.
- 20 Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

compuesto	TLR7 CE <sub>50</sub>	compuesto	TLR7 CE <sub>50</sub>	compuesto	TLR7 CE <sub>50</sub>
Ejemplo 1	C	Ejemplo 16	B	Ejemplo 31	B
Ejemplo 2	C	Ejemplo 17	B	Ejemplo 32	B
Ejemplo 3	C	Ejemplo 18	B	Ejemplo 33	B
Ejemplo 4	B	Ejemplo 19	B	Ejemplo 34	B
Ejemplo 5	C	Ejemplo 20	B	Ejemplo 35	C
Ejemplo 6	B	Ejemplo 21	B	Ejemplo 36	C
Ejemplo 7	B	Ejemplo 22	B	Ejemplo 37	C
Ejemplo 8	B	Ejemplo 23	C	Ejemplo 38	B
Ejemplo 9	C	Ejemplo 24	B	Ejemplo 39	B
Ejemplo 10	C	Ejemplo 25	A	Ejemplo 40	B
Ejemplo 11	B	Ejemplo 26	B	Ejemplo 41	A
Ejemplo 12	B	Ejemplo 27	B	Ejemplo 42	A
Ejemplo 13	B	Ejemplo 28	B	Ejemplo 43	A
Ejemplo 14	B	Ejemplo 29	B	Ejemplo 44	A
Ejemplo 15	B	Ejemplo 30	B	Ejemplo 45	B

Nota: 1nM≤A≤100nM; 100nM<B≤1000nM; 1000nM<C≤50µM.

Los resultados del ensayo comparativo directo del compuesto del ejemplo 21 y el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control se muestran en la tabla 2:

Tabla 2

Muestra (compuesto del título)	TLR7 CE <sub>50</sub> (nM)	TLR8 CE <sub>50</sub> (nM)
GS-9620	517	7867
Ejemplo 21	160	11632

Resultados: El compuesto del ejemplo 21 de acuerdo con la invención mostró una mayor actividad de unión al receptor in vitro al receptor tipo Toll 7 que el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control y una menor actividad de unión al receptor in vitro al receptor tipo Toll 8 que el agonista del receptor de tipo Toll 7 GS-9620 de control.

Ejemplo experimental 2: ensayo de células mononucleares de sangre periférica

El propósito de este ejemplo es determinar el nivel de expresión de citoquinas 24 h después de la estimulación para células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) con los compuestos. El líquido sobrenadante celular se ensayó sin dilución y se determinaron directamente los niveles de IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$ . El compuesto se formuló en primer lugar en una solución madre en DMSO 20 mM y se diluyó en gradiente con medio celular en 10 veces con un número total de 11 puntos de dilución. Los compuestos en 9 puntos de dilución (la concentración más alta era de 200  $\mu$ mol/l) se añadieron a una placa de 96 pocillos con 50  $\mu$ l en cada pocillo. Se inocularon células mononucleares de sangre periférica humana recientes, con 150  $\mu$ l en cada pocillo que contenía 450 000 células. La placa de cultivo celular se incubó en una incubadora a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 h. Después de la incubación, la placa de cultivo se centrifugó a 1200 rpm durante 5 min y el líquido sobrenadante se recogió y se almacenó a -20°C para su determinación. La determinación de citoquinas se realizó usando matriz de perlas citométrica (CBA) de BD-Pharmingen en un citómetro de flujo. Usando el método de determinación anterior, la concentración de fármaco más baja que estimula el nivel de citoquinas que es más de 3 veces mayor que el límite detectable más bajo se designó como el valor MEC (concentración mínima efectiva) en el ensayo de estimulación de citoquinas.

Los resultados se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3

Ejemplo	MEC INF- $\alpha$	Ejemplo	MEC INF- $\alpha$	Ejemplo	MEC INF- $\alpha$
4	C	28	B	31	B
21	A	29	A	42	A
22	B	30	B		

Nota: 0.01 nM  $\leq$  A  $\leq$  1 nM; 1 nM < B  $\leq$  10 nM; 10 nM < C  $\leq$  100  $\mu$ M.

Los resultados del ensayo comparativo directo del compuesto del ejemplo 21 y el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control se muestran en la tabla 4:

Tabla 4

Muestra (compuesto del título)	INF- $\alpha$ MEC (nM)	TNF- $\alpha$ MEC (nM)
GS-9620	50	500
Compuesto del ejemplo 21	5	500

Resultados: El compuesto del ejemplo 21 de acuerdo con la invención mostró mayor actividad de inducción de IFN- $\alpha$  in vitro que el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control y una actividad de inducción de TNF- $\alpha$  comparable a la de GS-9620 en PBMC.

Ejemplo experimental 3: farmacocinética en ratas

12 ratas SD macho se dividieron en 4 grupos con 3 ratas SD en cada grupo. A 2 grupos de animales se les administró por inyección intravenosa 1 mg/kg del agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control y el compuesto del ejemplo 21 de acuerdo con la invención como solución acuosa de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 10% (la concentración es 0.5 mg/ml), respectivamente. A los otros 2 grupos se les administraron por vía oral 5 mg/kg de GS-9620 y el compuesto del ejemplo 21 como una suspensión en agua pura de metilcelulosa al 0.5%/Tween 80 al 0.2% (la concentración es 1 mg/ml). Se recogieron muestras de sangre completa de cada rata de inyección intravenosa que se prepararon en

plasma, 2, 15, 30 min y 1, 2, 4, 8, 24 h de forma continua después de la administración. Se recogieron muestras de sangre completa de cada rata de administración oral que se prepararon en plasma, 15, 30 min y 1, 2, 4, 8, 24 h de forma continua después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de GS-9620 y el compuesto del ejemplo 21 se determinaron por LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

5 Tabla 5

Concentración plasmática media de fármaco				
Nombre del compuesto	GS-9620		Compuesto del ejemplo 21	
Tiempo (h)	IV1 (1 mg/kg)	PO1 (5 mg/kg)	IV2 (1 mg/kg)	PO2 (5 mg/kg)
0.083	170	--	318	--
0.25	102	56.3	141	69.4
0.5	65.4	33.2	109	41.6
1	48.1	83.4	74.3	36.4
2	21.6	136	48.9	186
4	13	16.7	37.7	51.2
8	4.17	9.49	31.6	23.9
24	ND	ND	3.94	5.25
C0 o C <sub>máx</sub> (nM)	220	164	478	186
T <sub>1/2</sub> (h)	2.57	2.24	5.76	6.24
V <sub>dee</sub> (l/kg)	32.8	--	29	--
Cl (ml/min/kg)	205	--	65.8	--
AUC <sub>0-últ.</sub> (nM.h)	185	316	641	699
AUC <sub>0-inf</sub> (nM.h)	201	359	676	749

Resultados: En las mismas condiciones, el compuesto del ejemplo 21 de acuerdo con la invención, en comparación con el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control, mostró una semivida más larga y una exposición más alta en ratas.

10 Ejemplo experimental 4: farmacodinámica in vivo en modelo de anadino infectado con el virus de la hepatitis b

Diseño y procedimientos experimentales: A ánales de Beijing de 1 día de edad se les administró por vía intravenosa suero de ánade positivo al virus de la hepatitis b de ánade. Después de 7 días, se llevó a cabo la administración a los animales según el grupo, 6 ánales en cada grupo. Grupo de control: solución salina normal. Muestra de ensayo: GS-9620 y compuesto del ejemplo 21, dos grupos de dosificación para cada muestra: 20 mg/kg y 5 mg/kg. Las muestras se administraron por vía intragástrica: a los grupos de 20 mg/kg se les administró una vez cada tercer día (una administración cada 3 días) y a los grupos de 5 mg/kg se les administró una vez al día durante 16 días. El fármaco de control positivo lamivudina lo fabrica GlaxoSmithKline, en 50 mg/kg para administración intragástrica, que se administró dos veces al día durante 16 días. Para el grupo de control infectado con el virus de la hepatitis b de ánade, se usó disolvente en lugar de fármaco. 7 días después de la infección, se extrajo sangre antes de la administración (T0), 8 días después de la administración (T8), 16 días después de la administración (T16) y 3 días después de suspender la administración (P3), y el suero de ánade se separó y se congeló para su almacenamiento. El suero de pato se usó en la determinación del ADN del virus de la hepatitis b de ánade (DHBV-ADN) y se compararon las eficacias de GS-9620, el compuesto del ejemplo 21 y la lamivudina de control positivo para el virus de la hepatitis b de ánade. Determinación del ADN de suero de ánade (DHBV-ADN): se determinó en diferentes sueros de ánade en un lote el nivel de DHBV-ADN en sangre de ánade con PCR cuantitativa fluorescente en tiempo real. Análisis estadístico: se usó un análisis emparejado y agrupado para calcular la significación de la inhibición del fármaco en el DHBV-ADN del suero de ánade para la evaluación. Las eficacias se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Grupo	% de inhibición de HBV-ADN de suero de ánade antes y después de administración		
	T8	T16	P3
Grupo de control: solución salina normal	32.01±44.57	35.96±56.40	65.2±16.7
GS-9620 20 mg/kg	99.13±1.83**	98.26±1.50**	-132.97±352.35
Compuesto del ejemplo 21 20 mg/kg	100.0±0**	98.80±1.84*	92.81±13.79**
GS-9620 5 mg/kg	98.66±2.75**	78.02±51.69	70.60±47.66
Compuesto del ejemplo 21 5 mg/kg	99.96±0.06**	99.36±1.07**	95.55±3.56**
Lamivudina 50 mg/kg	99.76±0.28**	99.44±0.99**	95.26±11.20**

Prueba t agrupada, en comparación con el grupo de control de virus en el mismo punto de tiempo. \*p<0.05, \*\*p < 0.01.

Resultados: En comparación con el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control, el compuesto del ejemplo 21 de acuerdo con la invención, en las mismas condiciones, mostraba mejores eficacias en el modelo de anadino infectado con el virus de la hepatitis b: para 20 mg/kg (una administración cada tres días), las tasas de inhibición son aproximadamente comparables; para 5 mg/kg (una administración diaria), la tasa de inhibición del compuesto del ejemplo 21 mostró una ventaja significativa; 3 días después de cesar la administración, el grupo de 20 mg/kg de GS-9620 (una administración cada tercer día) mostró un repunte de la replicación del HBV-ADN mientras que no se encontró repunte en el grupo del compuesto del ejemplo 21 correspondiente.

5 Ejemplo experimental 5: farmacodinámica in vivo en modelo de ratón HDI (inyección hidrodinámica) infectado con el virus de la hepatitis b

Diseño y procedimientos experimentales:

Vía: administración intragástrica

Tiempo de administración: de día 1 a día 7, 7 días en total

15 Grupos de administración: grupo 1: vehículo, HP-β-CD al 10%; grupo 2: GS-9620, 20 mg/kg; grupos 3: compuesto del ejemplo 21, 20 mg/kg

Los días 1, 3, 5 y 7, se recogieron muestras de plasma 4 h después de la administración; y el día 7, se recogió una muestra de hígado 4 h después de la administración. Los detalles se muestran en la Tabla 7.

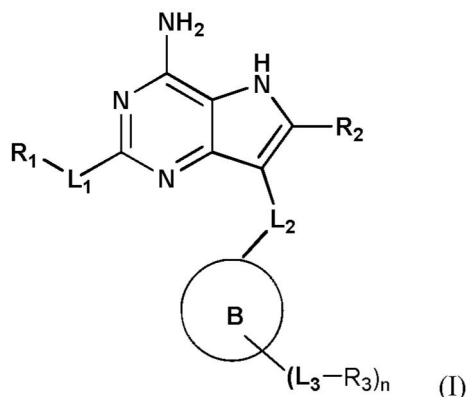
Tabla 7

Grupo	Número de ratones en cada grupo	Inyección de plásmido		Administración				Tiempo de recogida de sangre	Tiempo de recogida de hígado
		Plásmido (µg/animal)	Plásmido inyectado y tiempo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Volumen (ml/kg)	Vía de administración		
1	7	~20	HDI	Vehículo	/	10	administración intragástrica, día 1 a día 7, una vez al día	día 1, 3, 5, 7, 4 h después de la administración	día 7, 4 h después de la administración
2			pAAV2-HBV	GS-9620	20				
3			1.3 mero,	Ejemplo (21)	20				

20 Los resultados detallados de la farmacodinamia in vivo en el modelo de ratón HDI (inyección hidrodinámica) infectado con virus de la hepatitis b se mostraban en las Figuras 1 y 2. Resultados: Los datos del número de copias de HBV en plasma e hígado mostraron que el compuesto del ejemplo 21, en las mismas condiciones, tenía una mejor eficacia que el agonista del receptor tipo Toll 7 GS-9620 de control.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

5 L<sub>1</sub> es -O-;

L<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -NHS(=O)<sub>2</sub>- y -S(=O)<sub>2</sub>NH-, en donde los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

10 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

15 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, amino, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el hidroxilo, tiol, amino, COOH, -CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

20 L<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>0-6</sub>, imino, -O-, -S-, -S(=O)- y -S(=O)<sub>2</sub>-, en donde el alquilenilo C<sub>0-6</sub> y el imino anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el amino, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-10 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>; o

25 R<sub>3</sub> y L<sub>3</sub> junto con el átomo adyacente en el anillo B forman un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado, el anillo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -SR, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>(halógeno), -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -OC(=O)OR, -C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)<sub>2</sub>R, -NRS(=O)<sub>2</sub>NRR, -NRS(=O)<sub>2</sub>OR, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -C(=O)R, -C(=S)R, -C(=O)OR, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR y -NRC(=NR)NRR; R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo de 3-8 miembros.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

L<sub>1</sub> es -O-; y

L<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -C(=O)-, -S(=O)- y -S(=O)<sub>2</sub>-, en donde el -CH<sub>2</sub>- y -NH- anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>.

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado por que



L<sub>1</sub> es -O-; y

L<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -O- y -CH<sub>2</sub>-, en donde el -CH<sub>2</sub>- anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que,

5 L<sub>1</sub> es -O-; y

L<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-.

5. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

10 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-6</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-6 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>.

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado por que

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

15 7. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, -CONH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>, en donde el hidroxilo, amino, -CONH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>.

8. El compuesto según la reivindicación 7, caracterizado por que

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano y -CONH<sub>2</sub>, en donde el -CONH<sub>2</sub> anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

9. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

25 L<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquileo C<sub>0-6</sub>, en donde el alquileo C<sub>0-6</sub> anterior está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

11. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

30 R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros, en donde el amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, ciclohidrocarbilo C<sub>3-8</sub>, heterociclohidrocarbilo, arilo y heteroarilo de 3-8 miembros anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>4</sub>; o

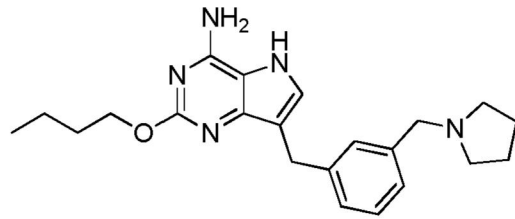
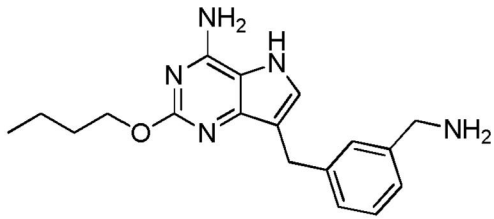
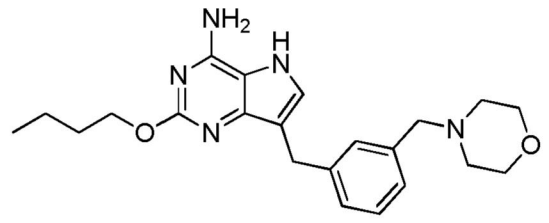
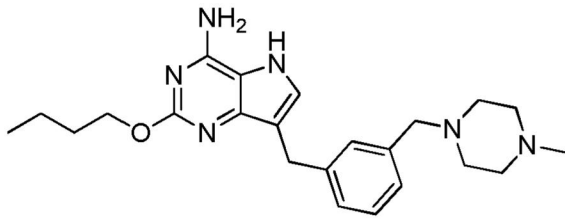
R<sub>3</sub> y L<sub>3</sub> junto con el átomo adyacente en el anillo B forman un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado, el anillo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>4</sub>.

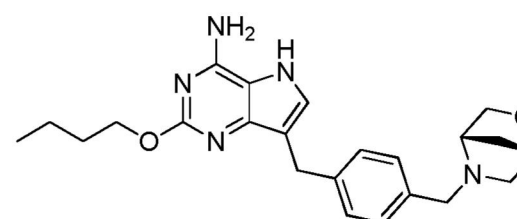
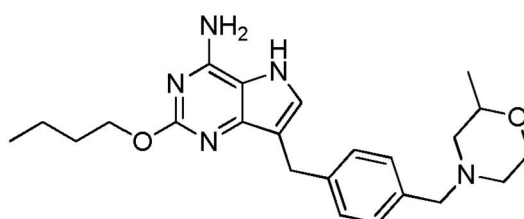
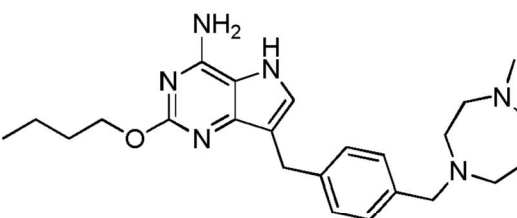
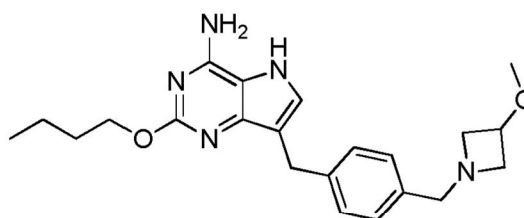
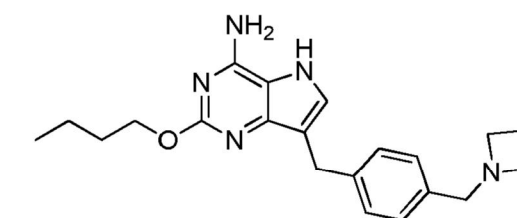
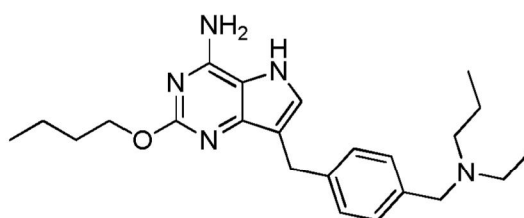
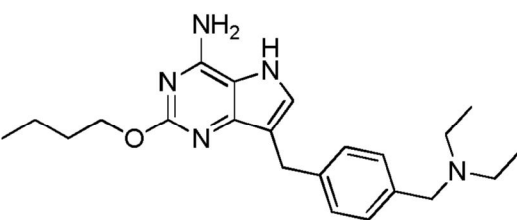
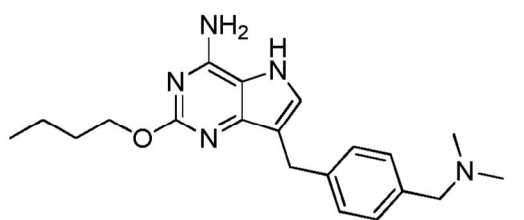
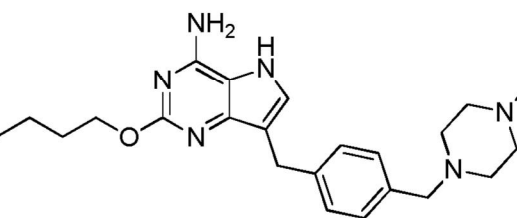
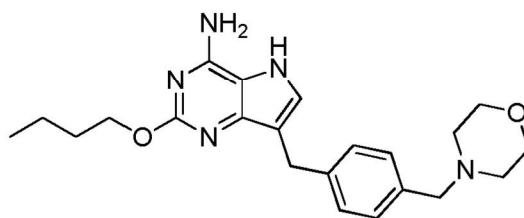
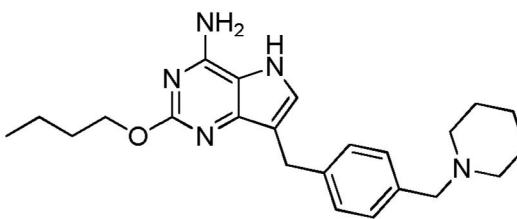
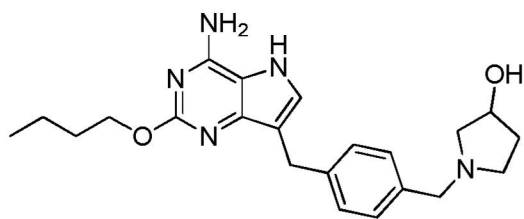
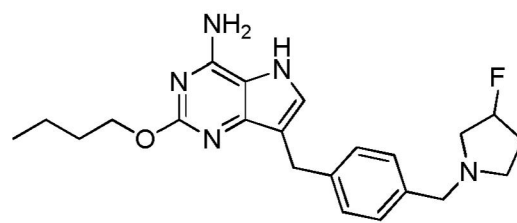
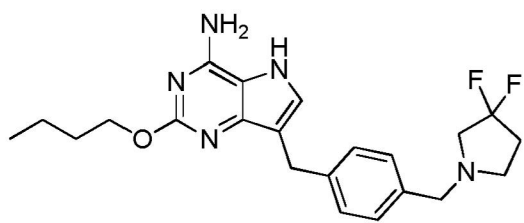
12. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que,

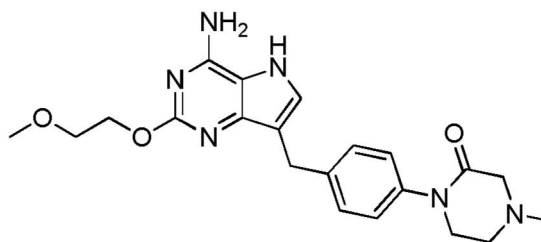
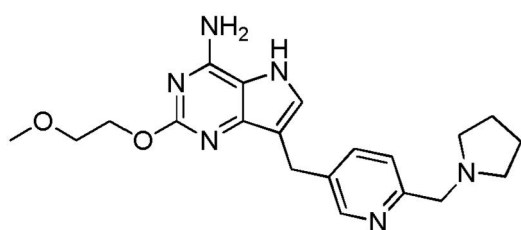
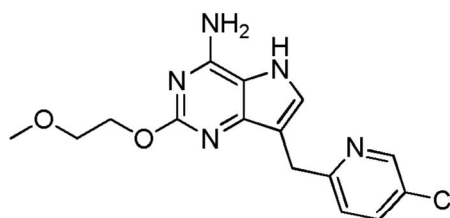
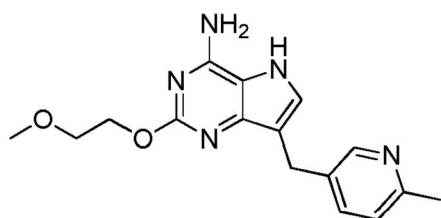
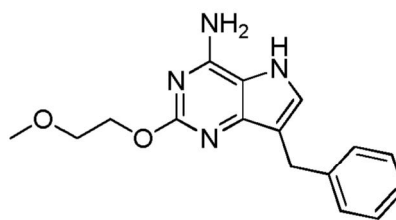
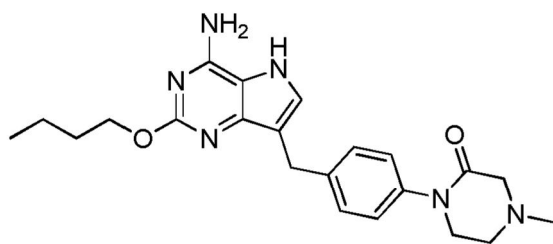
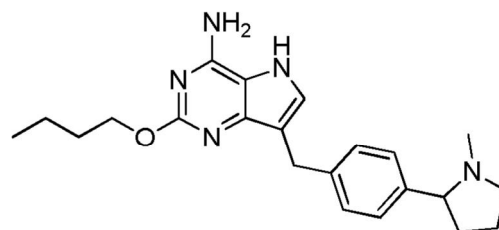
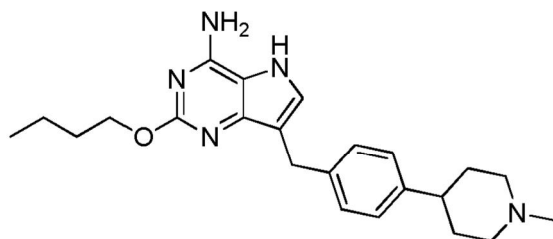
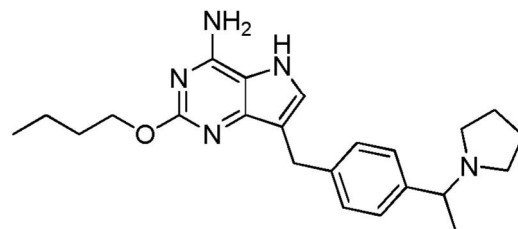
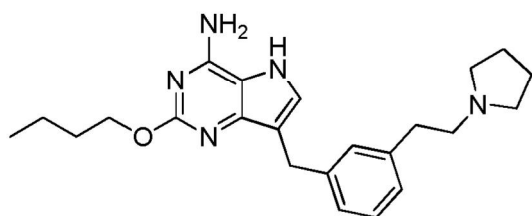
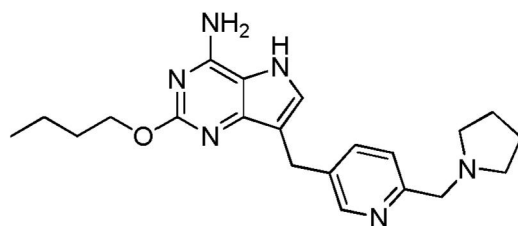
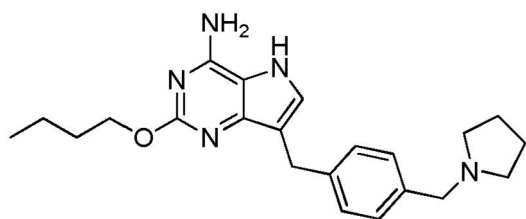
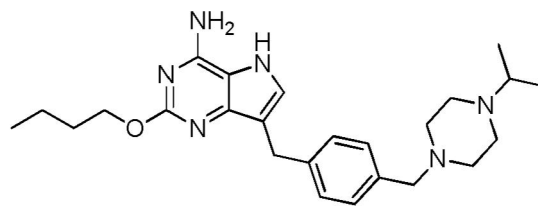
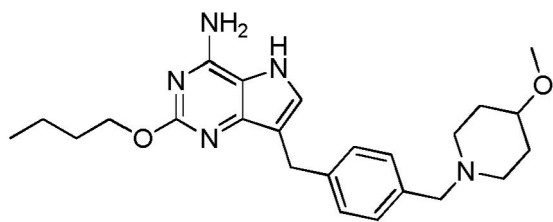
35 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -SR, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>(halógeno), -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -C(=O)R, -S(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)<sub>2</sub>R, -C(=O)R, -C(=O)OR y -C(=O)NRR;

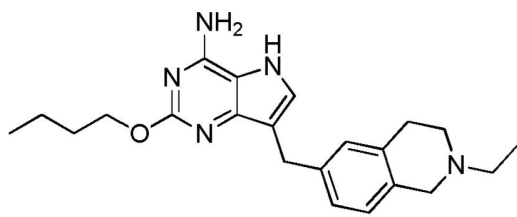
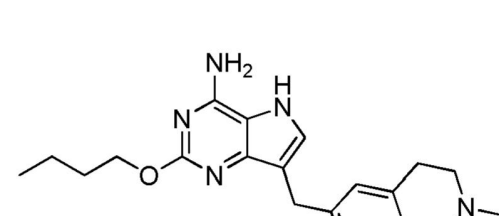
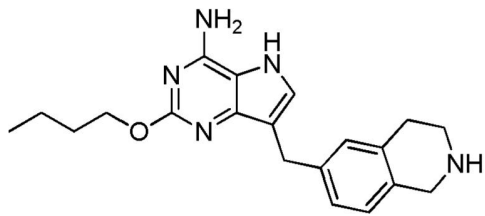
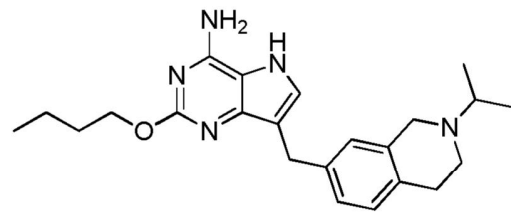
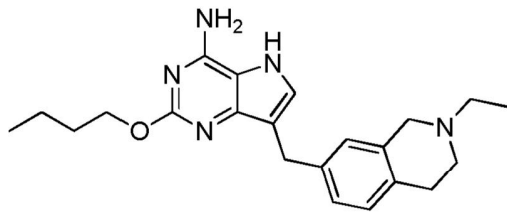
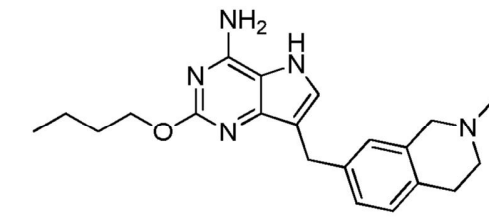
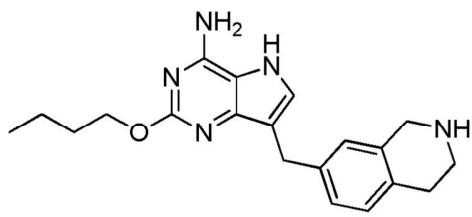
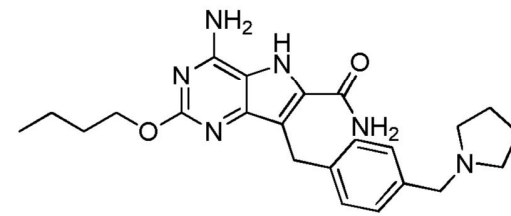
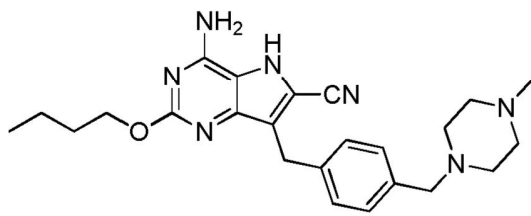
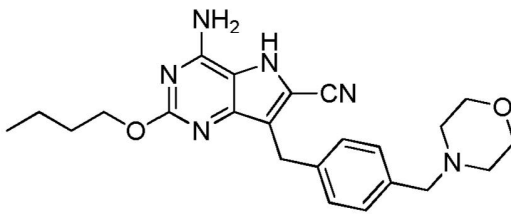
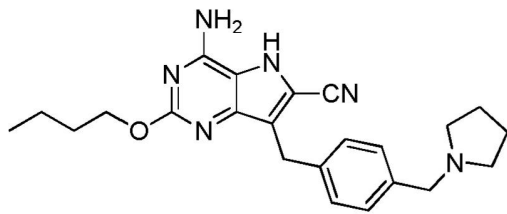
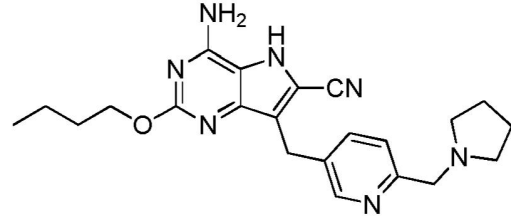
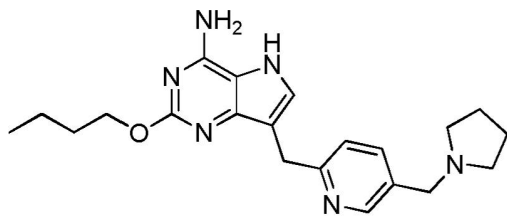
por ejemplo, R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, -R, -OR, =O, -NR<sub>2</sub>, =NR, -C(halógeno)<sub>3</sub>, -CR(halógeno)<sub>2</sub> y -CR<sub>2</sub>(halógeno).

40 13. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:









o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una infección viral.

15. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

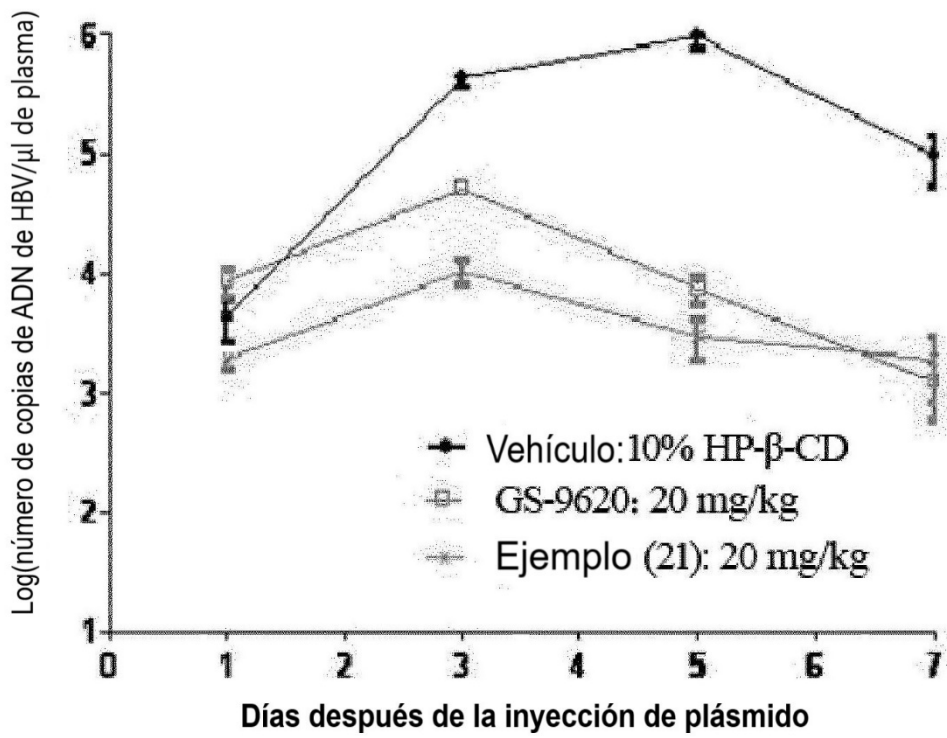


Fig 1

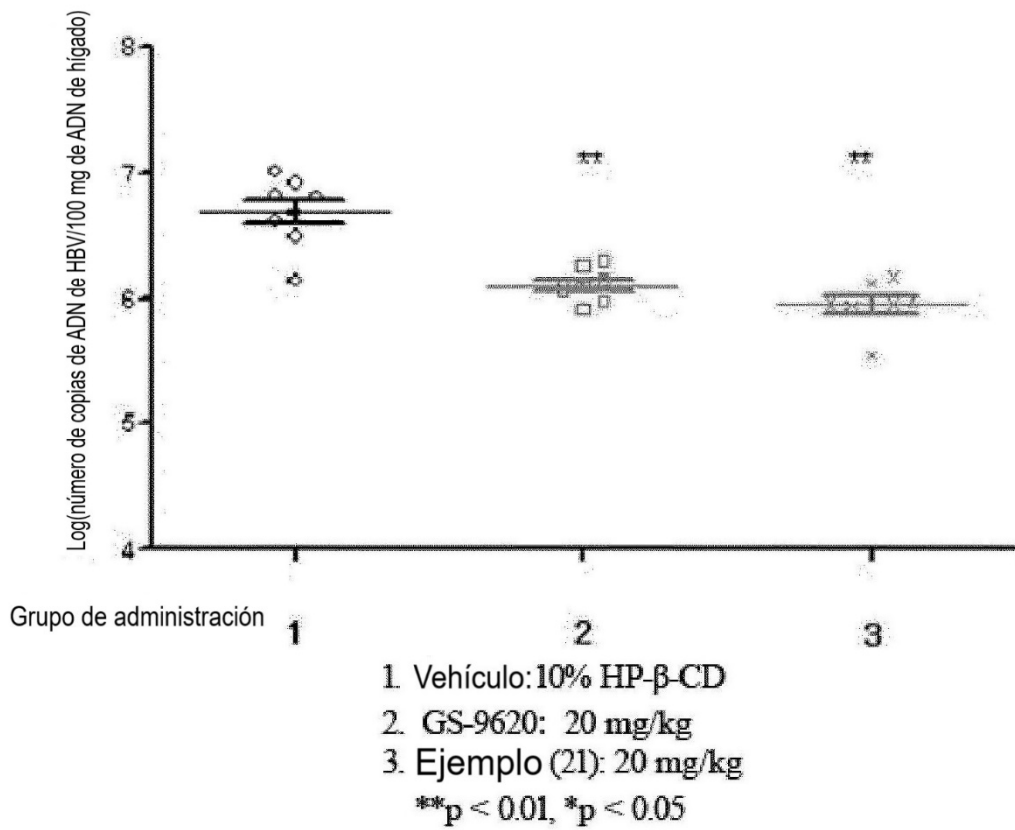


Fig 2