

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 565**

21 Número de solicitud: 201430048

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 473/40 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 317/28 (2006.01)

C07C 311/21 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

20.01.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.05.2014

Fecha de la concesión:

22.09.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.09.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada (Granada) ES**

72 Inventor/es:

**CAMPOS ROSA, Joaquín;
CONEJO GARCÍA, Ana;
MARCHAL CORRALES, Juan Antonio;
MORALES MARÍN, Fátima;
MORATA TARIFA, Cynthia y
RAMÍREZ RIVERA, Alberto**

54 Título: **Sulfonamidas derivadas de aminas secundarias con grupos 1,3-dioxolanilalquílicos y fenilmetilpurínicos, y su utilización como agentes anticancerígenos**

57 Resumen:

Sulfonamidas derivadas de aminas secundarias con grupos 1,3-dioxolanilalquílicos y fenilmetilpurínicos, y su utilización como agentes anticancerígenos.

La presente invención se refiere a derivados de sulfonilanilina, o-, m- y p-sustituidos, y/o 1-dimetilaminonaftalen-5-sulfonilanilina (dansilanilina) en los que el átomo de nitrógeno de la anilina se encuentra alquilado por un grupo 2-(1,3-dioxolan-2-il)alquílico y además, el anillo bencénico de la anilina se encuentra alquilado por el grupo 2-fenilmetilpurínico sustituido con halógenos en la purina, unido a través del enlace N-9 de la purina cuando se trata de la sulfonilanilina o-, m- y p-sustituida, y a través de los enlaces N-9 o N-7 de la purina cuando se trata de la dansilanilina; a su procedimiento de síntesis y a su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer.

ES 2 459 565 B2

DESCRIPCIÓN**SULFONAMIDAS DERIVADAS DE AMINAS SECUNDARIAS CON GRUPOS 1,3-DIOXOLANILALQUÍLICOS Y FENILMETILPURÍNICOS, Y SU UTILIZACIÓN COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS**

5

La presente invención se refiere a la preparación de sulfonamidas secundarias (derivadas de aminas secundarias), y a su uso como medicamentos para el tratamiento y prevención del cáncer, en particular para el tratamiento de cáncer de mama, pulmón, colorrectal, páncreas, neoplasias y síndromes mieloproliferativos.

10

En particular se presentan derivados de sulfonilánilina, *o*-, *m*- y *p*-sustituidos, y/o 5-*N,N*-dimetilaminonaftalen-1-sulfonilánilina (dansilanilina) en los que el átomo de nitrógeno anilínico se encuentra alquilado por un grupo 2-(1,3-dioxolan-2-il)alquílico y además, el anillo bencénico de la anilina se encuentra alquilado por un grupo 2-fenilmetilpurínico sustituido con halógenos en la purina, que está unido a través del enlace *N*-9 de la purina cuando se parte de la sulfonilánilina, *o*-, *m*- y *p*-sustituida, y a través de los enlaces *N*-9 o *N*-7 de la purina cuando se parte de la dansilanilina *o*-, *m*- y *p*-sustituida.

20

ESTADO DE LA TECNICA

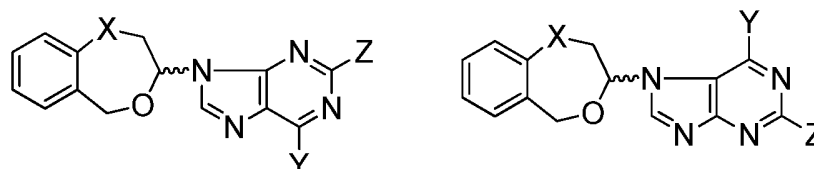
El cáncer sigue siendo una de las causas principales de muerte en el mundo civilizado. A pesar de los grandes progresos que se han llevado a cabo en cuanto a la comprensión de las bases moleculares del cáncer, de la detección y del tratamiento, su mortalidad sigue siendo alta y no hay una cura definitiva a pesar de las mejoras que han experimentado las diversas terapias. Los regímenes actuales muestran supervivencias limitadas cuando se aplican a la mayoría de cánceres en estadios avanzados. Con el auge de la bioinformática y la biología molecular, se han desarrollado nuevas técnicas que permiten analizar las modificaciones globales del genoma y del proteoma de las células tumorales. La detección mediante estas técnicas de las modificaciones génicas y proteicas inducidas por nuevos fármacos antitumorales, permiten caracterizar las dianas potenciales de estos compuestos y el conocimiento más certero de cuál es el mecanismo de acción de los mismos. La profundización en los mecanismos de regulación de estos eventos apoya el desarrollo de nuevas estrategias

35

terapéuticas basadas en el diseño racional de nuevos agentes antitumorales selectivos frente a sus dianas moleculares.

En la patente P200601538 se describen mezclas racémicas y sus usos en el

5



1 X=O; Y= Cl, Z= H
 X=O; Y= Br, Z= H
 X=O; Y= I, Z= H
 X=O; Y= CF₃, Z= H
 X=O; Y= Z= Cl
 X=S; Y= Cl, Z= H
 X=SO₂; Y= Cl, Z= H

2 X=O; Y= Cl, Z= H
 X=O; Y= I, Z= H
 X=O; Y= CF₃, Z= H
 X=O; Y= Z= Cl
 X=S; Y= Cl, Z= H
 X=SO₂; Y= Cl, Z= H

Dichas familias de compuestos **1** y **2** presentan actividad antitumoral frente a diversas estirpes de cánceres y baja toxicidad frente a una línea celular sana (línea epitelial de mama normal MCF-10A).

10

En particular la P200601538 divulga compuestos en los que en el anillo heptagonal los heteroátomos presentes son O y X, donde X se selecciona de entre O, S y SO₂ y sus concentraciones inhibitorias 50 (CI₅₀) sobre la línea celular humana derivada de cáncer de mama MCF-7.

15

Las actividades antitumorales de estos compuestos son notables y comparables a los agentes activos convencionalmente utilizados en terapia como el agente citotóxico 5-fluorouracilo (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1457-1460).

En su esfuerzo por proporcionar agentes antiproliferativos mejorados los inventores posteriormente han divulgado nuevos compuestos, *O,N*-acetales y su síntesis en los que X en el anillo heptagonal es un átomo de N sustituido con un grupo nitrobenzénsulfonilo (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Tetrahedron* **63** **2007** 5274-5286).

20

Los resultados sobre las actividades antiproliferativas de diversos compuestos *O,N*-acetales *N*-9 y *N*-7 purínicos o *N*-1 y *N*- pirimidínicos *in vitro* frente a la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 han sido recientemente publicadas (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1457-1460). Estos

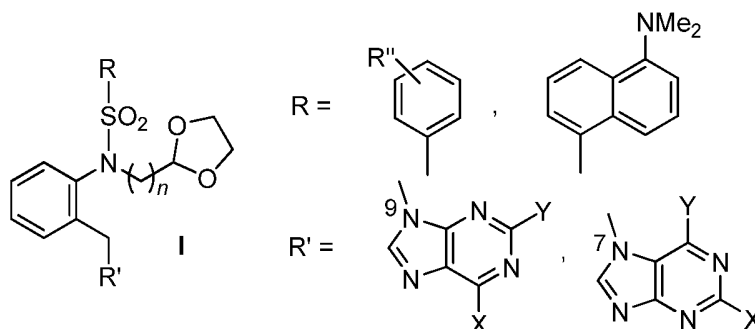
25

resultados, han puesto de manifiesto, entre otros aspectos, que los compuestos antitumorales más potentes son los derivados de purina. También parecen en general más potentes los compuestos que presentan un anillo de 4,1-benzoxazepina frente a los compuestos que presenta un anillo de 4,1-benzoxatiepino o de 4,1-benzodioxepino.

En la patente WO2010/0118268 se describe el (*RS*)-9-[1-(*p*-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina. Posteriormente, en la patente P201030415 se presentan los dos enantiómeros de este último nuevo prototipo tetracíclico, con inhibición doble del EGFR y del VEGF, con producción de un elevado nivel de apoptosis en células tumorales y además, sin manifestación de toxicidad aguda ni crónica.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I:



donde,

R representa un grupo fenilo mono-, di- o tri-sustituido en los que R'' se selecciona de ente los restos H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Me, 4-OMe, 3,4-diOMe, 3,5-diCl, 3,5-diMe, o bien representa al grupo 5-dimetilamino-1-naftilo;

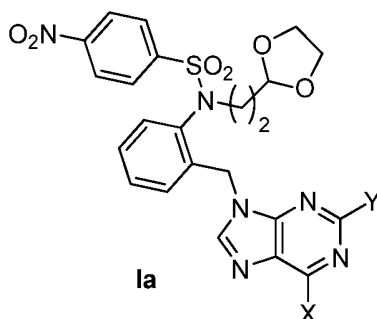
R' representa un purina que está unida al grupo metilénico bencílico a través de su átomo de *N*-9, cuando la sulfonamida es una fenilsulfonamida, mientras que la unión entre el heterociclo y el carbono bencílico se puede llevar a cabo a través de los átomos *N*-9 o *N*-7 de la purina cuando la sulfonamida es la 5-*N,N*-dimetilaminoantranil-1-sulfonamida (o dansilamida);

X e Y representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo seleccionado del grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, e -I;

n puede ser todos los números naturales, desde 1 hasta 4, ambos inclusive.

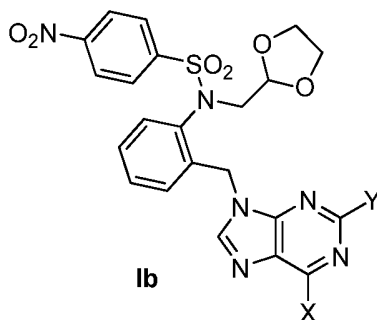
En una realización particular, los compuestos de la invención se presentan en forma cristalina como compuestos libres o solvatos (por ejemplo hidratos) estando ambas formas comprendidas en el ámbito de protección de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la fórmula **1a**



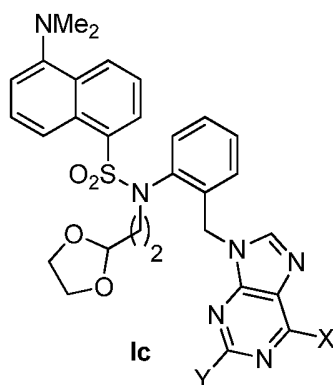
en la que X=Cl, Y= H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la fórmula **1b**



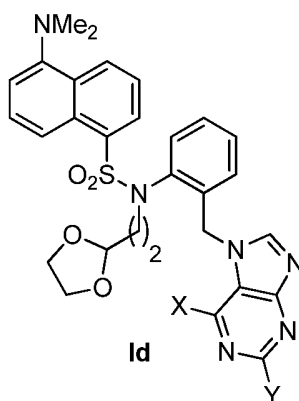
en la que X=Cl, Y=H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la fórmula **1c**.



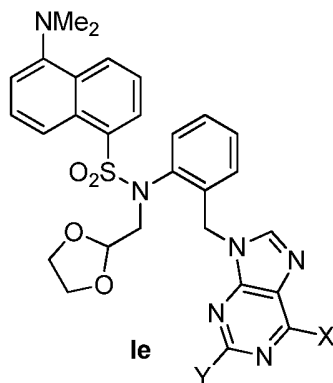
en la que X=Cl, Y=H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la
5 fórmula Id.



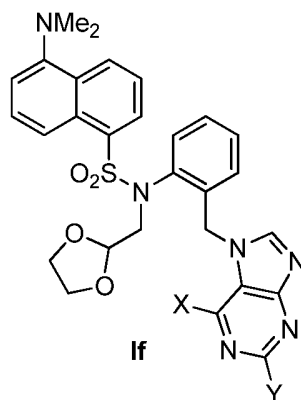
en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la
10 fórmula Ie.



en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

En otra realización particular, los compuestos objeto de la invención tienen la fórmula If.



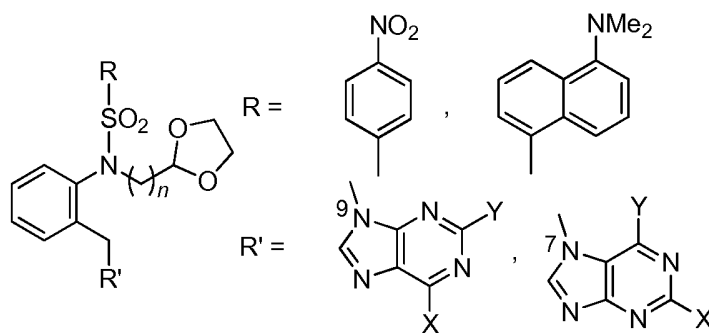
en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

5

En una realización preferente, los compuestos objeto de la invención son compuestos de fórmula general I donde X= Cl o Br e Y= H; o X=Y=Cl.

En una realización aún más preferente, los compuestos objeto de la invención se seleccionan del grupo detallado en la Tabla 1:

10



Comp.	<i>n</i>	R	X	Y	Isómero
3	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
4	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
5	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
6	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
7	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
8	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
9	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9

10	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-7
11	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-9
12	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-7

Tabla 1

En un segundo aspecto, la invención proporciona el empleo de los compuestos de fórmula I en medicina. Concretamente, se reivindican los compuestos de fórmula I para su uso en medicina. En una realización particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el tratamiento del cáncer, preferentemente de los cánceres de mama, pulmón, colorrectal, páncreas y síndromes mieloproliferativos.

Por otra parte, se reivindica el empleo de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento. En una realización particular, los compuestos de fórmula I se emplean en la elaboración de un medicamento para el cáncer, preferentemente de los cánceres de mama, pulmón, colorrectal, páncreas, neoplasias y síndromes mieloproliferativos.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras. Además dichas formulaciones puede contener cualquier otro ingrediente activo que tenga propiedades anticancerosas.

Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser farmacéutica y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

Opcionalmente la composición farmacéutica puede comprender otro principio activo. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos, además de los compuestos de la invención, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, tal y como en el tratamiento de enfermedades o afecciones que directa o indirectamente modulan la función de la sustancia.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Las formulaciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras. Además dichas formulaciones pueden contener otros ingredientes activos con propiedades anti-cancerígenas. Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser farmacéuticamente y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención, para su uso como medicamento o composición farmacéutica, y preferiblemente un medicamento o composición farmacéutica que se utilice para el tratamiento de patologías o enfermedades provocadas por procesos neoplásicos. Más concretamente, la invención se refiere a los compuestos para su uso como medicamentos para el tratamiento de cáncer. Más preferiblemente el cáncer de mama, colorrectal, melanoma, pulmón, páncreas, neoplasias y síndromes mieloproliferativos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de pacientes afectados por cáncer mediante el uso de los compuestos de la invención. Los efectos anticancerosos de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan, a los efectos antitumorales, la
5 velocidad de respuesta, al tiempo de progresión de la enfermedad y al índice de supervivencia. Los efectos antitumorales de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan, a la inhibición del crecimiento tumoral, retraso en el crecimiento tumoral, regresión del tumor, contracción del tumor, aumento del tiempo para el crecimiento de nuevo del tumor al cesar el
10 tratamiento, y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. Se espera que cuando un método de tratamiento de la presente invención se administre a un animal, preferiblemente mamífero, y más preferiblemente humano, con necesidad de tratamiento anticanceroso, el método de tratamiento producirá un efecto medido, por ejemplo por una o varias de las siguientes características: la
15 extensión del efecto antitumoral, la velocidad de respuesta, el tiempo de la progresión de la enfermedad y el índice de supervivencia. Los efectos anticancerosos incluyen el tratamiento profiláctico.

Este tratamiento consiste en la administración a los individuos afectados por estas enfermedades de cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto
20 de la invención, o una composición farmacéutica que lo incluya.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un mamífero, con preferencia un humano,
25 es suficiente para producir el tratamiento, tal como se define más abajo, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la actividad del
30 compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción, la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser

determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

5 “Tratar o tratamiento” tal como se usa en la presente invención cubre el tratamiento de la enfermedad o condición patológica de interés en un mamífero, con preferencia un humano, que tiene la enfermedad o la condición patológica de interés e incluye:

- 10 (i) evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición por la condición patológica, pero aún no se diagnosticó que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica;
- 15 (iv) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de los modos de administración de agentes aceptados para servir a similares utilidades.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente apropiado farmacéuticamente aceptable y se pueden formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, transdérmica, inhalativa, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal y como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo de permitir que los ingredientes activos contenidos sean biodisponibles después de la administración de la composición al paciente. Las composiciones que se administraran al sujeto o paciente adoptan de una o varias unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un contenedor de un compuesto de la invención en

35

forma de aerosol puede llevar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán obvios para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, **2000**). La composición para ser administrada contendrá, en cualquier situación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés de acuerdo con las enseñanzas de ésta invención.

10

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o en cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran grado de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

20

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición 19 (Mack Publishing Company, **1955**).

25

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo llenas de líquido), gomas masticables, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

30

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas

35

también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida de disgregación rápida tales como las descritas en *Expert Opinión in Therapeutics Patents*, 11, 981-986 por Liang y Chen (2001).

Se usan generalmente aglutinantes para impartir calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidina, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0.2% en peso y 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre 0.2% en peso y 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes en general comprenden entre el 0.25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0.5% y aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabor.

Los comprimidos ejemplares contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10%

en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0.25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca o por fusión, coaguladas en estado fundido o extruidas antes de la formación de los comprimidos. La formulación puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada. La formulación de
10 comprimidos se describe en "Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol.1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y. Y, 1980 (ISBN 0-8247-69181-X).

15 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parental incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parental incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin
25 aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones por vía parental son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos, y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH entre aproximadamente 3 y 9), pero, para
30 algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua, estéril, sin pirógenos.

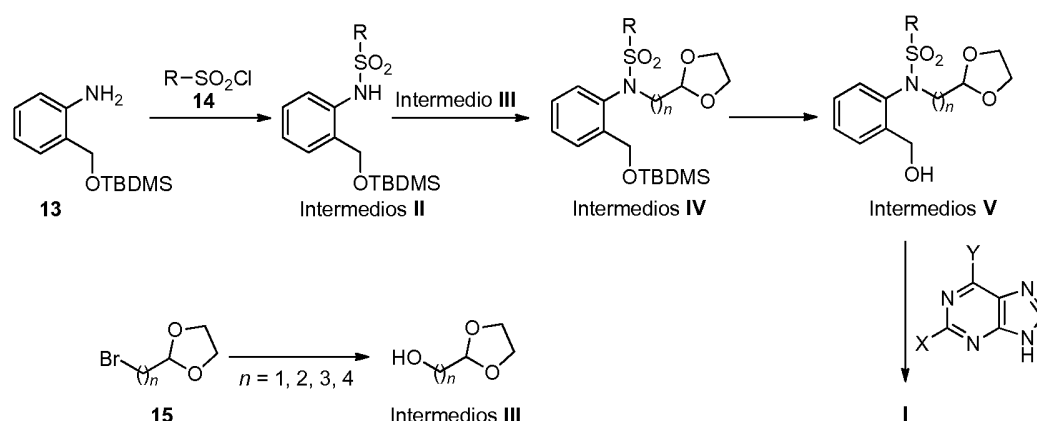
Ya que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos,
35 por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está

dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede convenientemente combinarse en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

5

En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención. Dicho procedimiento comprende las siguientes cinco etapas de reacción, según el Esquema 1, en donde R, R' y R'' tienen los significados anteriormente mencionados para los compuestos de la invención, X e Y pueden ser iguales o distintos entre sí, y tener los significados anteriormente mencionados para los compuestos de la invención, y n puede variar entre 1 y 4.

10



15

Esquema 1

Así, el procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de fórmula general I, objeto de la invención, comprende las siguientes reacciones (Esquema 1):

20

a) Se hace reaccionar el compuesto **13** con el cloruro de sulfonilo **14**, dando lugar a un intermedio de fórmula general II

25

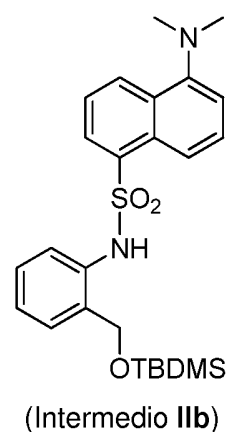
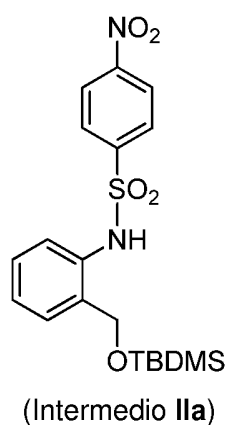
b) Por otro lado, se realiza una reacción de intercambio nucleófilo entre el 2-(γ -bromoalquil)-1,3-dioxolano, **15**, para dar lugar a un

intermedio de fórmula general III (2-(γ -hidroxialquil)-1,3-dioxolanos).

- 5 c) Se hacen reaccionar los intermedios II y III, obtenidos en los pasos anteriores, en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula general IV.
- d) Se hacen reaccionar el intermedio IV y fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico para obtener los intermedios V.
- 10 e) Se hacen reaccionar el intermedio V con una purina mono- o di-sustituida en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico para obtener finalmente un compuesto de fórmula general I.

15 En la primera etapa, si R = *p*-nitrofenilo, el intermedio obtenido, **IIa**, es conocido (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11547-11557), mientras que cuando R= 5-(*N,N*-dimetilamino)naftilo, el intermedio **IIb** no ha sido descrito previamente.

20



Asimismo, los compuestos intermedios de fórmula general III son conocidos, si bien el procedimiento de síntesis descrito para obtenerlos no se ha descrito previamente.

Tampoco se ha encontrado ninguna referencia en el estado de la técnica que describa los compuestos intermedios de fórmula general **IV** y **V** ni su procedimiento de síntesis.

5

Por tanto, otros aspectos de la presente invención se refieren a los intermedios **IIb**, **IV** y **V**, necesarios para llevar a cabo el procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general **I**. También son objeto de la presente invención los siguientes procedimientos:

10

- Procedimiento para la preparación del compuesto **IIb** que comprende la reacción entre 2-(*terc*-butildimetilsililoximetil)anilina con cloruro de dansilo **14b** (R= 5-(*N,N*-dimetilamino)naftilo) y Et₃N.
- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general **III** que comprende la reacción entre los correspondientes derivados bromados **15** (n= 1-4, ambos inclusive) por reacción de intercambio nucleófilo utilizando como base una mezcla de carbonato sódico decahidratado e hidróxido sódico.
- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general **IV** que comprende la reacción entre los compuestos **III** y **IV** en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico,
- Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general **V** que comprende la reacción entre los intermedios **IV** y el fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente orgánico.

25

A continuación, se describen con mayor detalle las cinco etapas del procedimiento de síntesis:

30

Etapas a)

La formación de los intermedios **II** se lleva a cabo por reacción entre el conocido derivado **13** (Mulzer, J., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6540-6546) y los cloruros de sulfonilo **14** de acuerdo con procedimientos descritos previamente (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11547-11557). Los intermedios **II** son

fenilsulfonamidas sustituidas en *orto*-, *meta*-, o *para*-, o bien son 5-*N,N*-dimetilaminonaftalen-1-sulfonamidas.

Etapa b)

5 Los intermedios **III** se sintetizan a partir de los correspondientes derivados bromados, 2-(γ -bromoalquil)-1,3-dioxolanos **15**, por reacción de intercambio nucleófilo utilizando como base una mezcla de carbonato sódico decahidratado e hidróxido sódico y calentando entre 140 °C y 160 °C en tubo cerrado.

10 Etapa c)

Los intermedios **II** y los 2-(γ -hidroxialquil)-1,3-dioxolanos(intermedios **III**) se hacen reaccionar en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico, calentando entre 30 °C y 50 °C durante un tiempo comprendido entre 15 h y 24 h o bien, en microondas calentando entre 100 °C y 140 °C durante un tiempo comprendido entre 20 minutos y 1 h, para dar los intermedios **IV**, de acuerdo con protocolos previamente publicados (*ChemMedChem*, **2008**, *3*, 127-135; *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1742-1748).

Etapa d)

20 Los intermedios **IV** y el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) se hacen reaccionar en un disolvente orgánico, para dar los intermedios **IV**, en los que se ha desprotegido el grupo OH bencílico.

Etapa e)

25 Los intermedios **IV** y una purina mono- o di-sustituida por halógenos en las posiciones 2 y/o 6 que representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo seleccionado del grupo formado por -H, -F, Cl, -Br, e -I, se hacen reaccionar en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico, calentando entre 50 °C y 60 °C entre 15 h y 24 h o bien, en microondas calentando entre 130 °C y 160 °C entre 20 minutos y 1 h, para dar la familia de compuestos **I**, de acuerdo con protocolos previamente publicados por el grupo (*ChemMedChem*, **2008**, *3*, 127-135; *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1742-1748).

35

Mientras que la reacción con el derivado de dansilo transcurre con rendimiento cuantitativo, la reacción con el derivado de *p*-nitrobencensulfonilo tiene un rendimiento menor. Cuando se parte de los derivados de *p*-nitrobencensulfonamida se obtienen, únicamente los *N*-9 regioisómeros purínicos, mientras que cuando se parte de la dansilamina, se obtienen los correspondientes dos regioisómeros: *N*-9 y *N*-7.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, y a menos que se especifique expresamente lo contrario, el término "que comprende" se usa en el contexto del presente documento para indicar que pueden estar presentes elementos adicionales opcionalmente además de los elementos de la lista introducida por "que comprende". Sin embargo, se contempla como una realización específica de la presente invención que el término "que comprende" engloba la posibilidad de que no estén presentes elementos adicionales, es decir para el fin de esta realización "que comprende" debe entenderse como que tiene el significado de "que consiste en".

Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

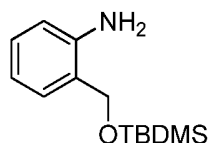
A continuación se presentan ejemplos ilustrativos de la invención, que se exponen para una mejor comprensión de la invención, y que en ningún caso deben considerarse como una limitación del alcance de la misma.

EJEMPLOS DEL PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS

30 A. REACTIVOS DE PARTIDA CONOCIDOS

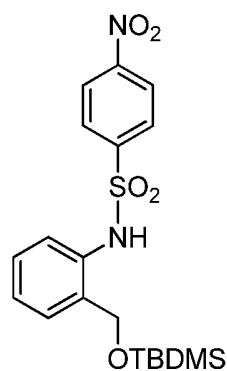
2-(*terc*-Butildimetilsililoximetil)anilina

Obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido (Mulzer, J., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6540-6546).



**N-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-4-nitrobencensulfonamida
(Intermedio IIa)**

- 5 Obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido (Díaz-Gavilán, M. *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11547-11557).



(Intermedio IIa)

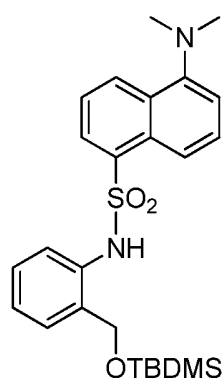
10 **B. PREPARACIÓN DE NUEVAS SUSTANCIAS DE PARTIDA**

N-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-5-dansilamina (Intermedio IIb)

- A una disolución de **13** (2.74 g, 11.52 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (35 mL), se añade cloruro de dansilo (3.42 g, 12.67 mmol) y Et₃N (1.76 g, 17.28 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a 30 °C. Se lava (H₂O) y la fase orgánica se seca (Na₂SO₄). Se evapora el disolvente al rotavapor y el crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente un gradiente de disolventes EtOAc:hexano (0.5:10 -> 1:10).

- Líquido denso amarillento (4.04 g, 100 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H, NH), 8.49 (d, *J*₃₋₄ = 8.5, 1H, H_{4dan}), 8.39 (d, *J*₇₋₈ = 8.7, 1H, H_{8dan}), 8.22 (dd, *J*₂₋₃ = 7.3, *J*₂₋₄ = 1.2, H_{2dan}), 7.53 (dd, *J*₇₋₈ = 8.7, *J*₆₋₇ = 7.7, 1H, H_{7dan}), 7.47 – 7.42 (m, 2H, H_{3dan} y H_{6Ph}), 7.18 – 7.14 (m, 2H, H_{6dan} y H_{5Ph}), 6.93 (ddd, *J*₃₋₄ = 7.5, *J*₄₋₅ = 7.4, *J*₄₋₆ = 1.1, 1H, H_{4Ph}), 6.88 (dd, *J*₃₋₄ = 7.5, *J*₃₋₅ = 1.4, 1H, H_{3Ph}), 4.30 (s, 2H, Ph-CH₂), 2.86 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 0.94 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.06 (s, 6H, CH₃-Si). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.03 (C_{5dan}), 137.26 (C_{1Ph}), 135.57 (C_{1dan}), 130.68 (C_{4dan}),

130.38 (C_{2Ph}), 129.97 (C_{9dan}), 129.95 (C_{2dan}), 129.74 (C_{10dan}), 128.78 (C_{5Ph}), 128.36 (C_{7dan}), 128.00 (C_{3Ph}), 124.22 (C_{4Ph}), 123.26 (C_{3dan}), 121.46 (C_{6Ph}), 118.95 (C_{8dan}), 115.31 (C_{6dan}), 65.40 (Ph-CH₂), 45.56 (N-(CH₃)₂), 25.94 (CH₃-C-Si), 18.33 (C-Si), -5.26 (CH₃-Si). HRMS (m/z): Calculado para C₂₅H₃₅N₂O₃SSi (M + H)⁺: 471.2059, encontrado: 471.2138 (desviación - 0.8 ppm). Análisis Elemental: C₂₅H₃₄N₂O₃SSi Teórico (%): C 63.79; H 7.28, N 5.95; Obtenido (%): C 63.76, H 7.22, N 5.92.



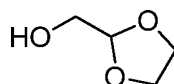
(Intermedio IIb)

10

2-(Hidroximetil)-1,3-dioxolano (Intermedio IIIa)

Sobre una disolución de Na₂CO₃·10H₂O (23.5 g, 0.082 mol) en 60 mL de H₂O, se añade una disolución de NaOH al 27% (22 mL). A continuación, se añade gota a gota 2-(2-bromometil)-1,3-dioxolano (**15a**, 16.7 g, 0.100 mol). La mezcla de reacción se agita a 160 °C durante 6 h en tubo cerrado. Se elimina el exceso de sales por filtración y el líquido resultante se extrae (CH₂Cl₂). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se elimina a vacío en el rotavapor. El crudo obtenido se purifica por destilación en un aparato Kugelrohr.

Líquido denso incoloro (2.43 g, 24 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (t, J = 4.0, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.62 (d, J = 4.0, 2H). HRMS (m/z): Calculado para C₄H₉O₃ (M + H)⁺: 105.0473, encontrado: 105.0493 (desviación 0.2 ppm).



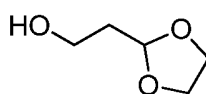
(Intermedio IIIa)

25

2-(Hidroxietil)-1,3-dioxolano (Intermedio IIIb)

Sobre una disolución de Na₂CO₃·10H₂O (23.5 g, 0.082 mol) en 60 mL de H₂O, se añade una disolución de NaOH al 27% (22 mL). A continuación, se añade gota a

gota 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**15b**, 18.10 g, 0.100 mol). La mezcla de reacción se agita durante 6 h a 160 °C en tubo cerrado. Tras ese tiempo, se elimina el exceso de sales por filtración y el líquido resultante se extrae (CH₂Cl₂). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se elimina a vacío en el rotavapor. El crudo obtenido se purifica por destilación en un aparato Kugelrohr. Líquido denso incoloro (4.18 g, 36 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (t, *J* = 4.23, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.96 (m, 2H). HRMS (m/z): Calculado para C₅H₁₀O₃ (M+ H)⁺: 118.0630, encontrado: 118.0642 (desviación 0.1 ppm).



(Intermedio IIIb)

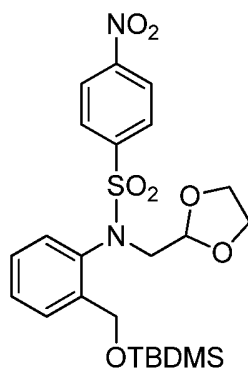
C. EJEMPLOS PREPARATIVOS

15 ***N*-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)metil]-4-nitrobencensulfonamida (Intermedio IVa)**

Bajo atmósfera de argón se prepara una disolución del intermedio **Ila** (R= *p*-NO₂-C₆H₄-) (2.00 g, 4.73 mmol), intermedio **IIIa** (n=1) 492 mg, 4.73 mmol) y PPh₃ (1.49 g, 5.68 mmol) en THF anhidro (25 mL) que se enfría a - 20 °C en un baño de acetona y CO₂ antes de adicionar el DIAD gota a gota (1.05 g, 5.20 mmol). A continuación se eleva la temperatura lentamente hasta 5 °C por adición de acetona al baño y la mezcla de reacción se calienta a 30 °C durante 21 h. Tras este tiempo, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente EtOAc:hexano (1:8).

25 Líquido denso amarillento (2.03 g, 84 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 9.0, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.85 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 9.0, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.69 (dd, *J*₃₋₄= 7.7, *J*₃₋₅= 1.1, 1H, H₃_{Ph}), 7.39 (ddd, *J*₃₋₄= 7.7, *J*₄₋₅= 7.4, *J*₄₋₆=1.1, 1H, H₄_{Ph}), 7.11 (ddd, *J*₅₋₆= 7.8, *J*₄₋₅= 7.4, *J*₃₋₅=1.1, 1H, H₅_{Ph}), 6.47 (dd, *J*₅₋₆= 7.8, *J*₄₋₆= 1.1, 1H, H₆_{Ph}), 5.02 (d, *J*_{gem}= 14.4, 1H, Ph-CH₂), 4.96 (pst, *J*_{CH-CH₂}= 4.7, 1H, CH_{diox}), 4.94 (d, *J*_{gem}= 14.4, 1H, Ph-CH₂), 3.91 (dd, *J*_{gem}= 14.1, *J*_{vic}=5.1, 1H, N-CH₂), 3.89 – 3.77 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.48 (dd, *J*_{gem}= 14.1, *J*_{vic}=5.1, 1H, N-CH₂), 0.97 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.12 (s, 6H, CH₃-Si). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.32 (C₄_{PhNO₂}), 144.27 (C₁_{PhNO₂}), 143.35 (C₂_{Ph}), 135.88 (C₁_{Ph}), 129.55 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.40 (C₃_{Ph}), 128.46 (C₄_{Ph}), 127.57 (C₅_{Ph}), 127.37 (C₆_{Ph}), 124.05 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 101.70 (CH_{diox}), 65.14

(CH_{2diox}), 61.21 (Ph-CH₂), 54.76 (N-CH₂), 26.06 (CH₃-C-Si), 18.71 (C-Si), -5.06 (CH₃-Si). HRMS (m/z): Calculado para C₂₃H₃₂N₂O₇SSiNa (M + Na)⁺: 531.1699, encontrado: 531.1585 (desviación - 2.3 ppm). Análisis Elemental: C₂₃H₃₂N₂O₇SSi Teórico (%): C 54.31, H 6.34, N 5.51. Obtenido (%): C 54.38; H 6.32, N 5.53.



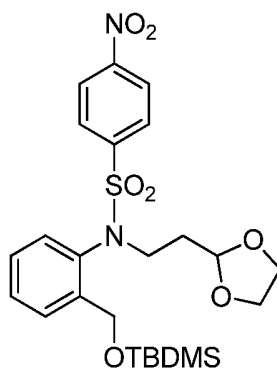
(Intermedio IVa)

***N*-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-4-nitrobencensulfonamida (Intermedio IVb)**

10 Bajo atmósfera de argón se prepara una disolución del intermedio IIa (R= *p*-NO₂-C₆H₄-) (2.00 g, 4.73 mmol), del intermedio IIIb (559 mg, 4.73 mmol) y PPh₃ (1.49 g, 5.68 mmol) en THF anhidro (25 mL) que se enfría a - 20 °C en un baño de acetona y CO₂ antes de adicionar el DIAD gota a gota (1.05 g, 5.20 mmol). A
15 continuación se eleva la temperatura lentamente hasta 5 °C por adición de acetona al baño y la mezcla de reacción se calienta a 30 °C durante 21 h. Tras este tiempo, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente EtOAc:hexano (1:7).

Sólido blanco (1.75 g, 71 %). Pf: 107.2-108.2 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 8.6, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.84 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 8.6, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.66 (d, *J*₃₋₄= 7.5, 1H, H₃_{Ph}), 7.35 (pst, *J*₃₋₄= *J*₄₋₅= 7.5, 1H, H₄_{Ph}), 7.10 (pst, *J*₅₋₆= *J*₄₋₅= 7.5, 1H, H₅_{Ph}), 6.43 (d, *J*₅₋₆= 7.5, 1H, H₆_{Ph}), 4.94 (d, *J*_{gem}= 14.3, 1H, Ph-CH₂-O), 4.87 (d, *J*_{gem}= 14.3, 1H, Ph-CH₂), 4.80 (pst, *J*_{CH-CH₂}= 4.4, 1H, CH_{diox}), 4.03 – 3.92 (m, 1H, N-CH₂), 3.92 – 3.75 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.43 – 3.30 (m, 1H, N-CH₂), 2.03 – 1.89 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.80 – 1.65 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 0.92 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.02 (s, 6H, CH₃-Si). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.41 (C₄_{PhNO₂}), 144.08 (C₁_{PhNO₂}), 143.43 (C₂_{Ph}), 135.38 (C₁_{Ph}), 129.51 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.38 (C₃_{Ph}), 128.77 (C₄_{Ph}), 127.64 (C₅_{Ph}), 126.93 (C₆_{Ph}), 124.31 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 102.11 (CH_{diox}), 65.18 (CH_{2diox}), 61.37 (Ph-CH₂), 47.66 (N-CH₂), 32.77 (N-CH₂-CH₂), 26.20 (CH₃-C-Si),

18.62 (C-Si), -5.07 (CH₃-Si). HRMS (m/z): Calculado para C₂₄H₃₄N₂O₇SSiNa (M + Na)⁺: 545.1856, encontrado: 545.1752 (desviación - 0.4 ppm). Análisis Elemental: C₂₄H₃₄N₂O₇SSi Teórico (%): C 55.15, H 6.56, N 5.36. Obtenido (%): C 55.20; H 6.58, N 5.39.



(Intermedio IVb)

***N*-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)metil]-5-dansilamina (Intermedio IVc)**

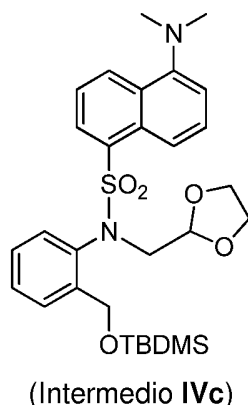
10 Se prepara una disolución del intermedio IIc (R=5-Me₂N-C₁₀H₆⁻) (2.00 g, 4.67 mmol), del intermedio IIIa (n=1) (486 mg, 4.67 mmol) y PPh₃ (1.47 g, 5.60 mmol) en THF anhidro (25 mL) bajo atmósfera de argón que se enfría a - 20 °C en un baño de acetona y CO₂ antes de adicionar el DIAD gota a gota (1.04 g, 5.14 mmol). A continuación se eleva la temperatura lentamente hasta 5 °C por adición

15 de acetona al baño y la mezcla de reacción se calienta a 30 °C durante 21 h. Finalmente, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente EtOAc:hexano (1:9).

Líquido denso amarillento (1.76 g, 68 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J*₃₋₄ = 8.4, 1H, H_{4dan}), 8.15 (d, *J*₇₋₈ = 8.7, 1H, H_{8dan}), 8.02 (dd, *J*₂₋₃ = 7.5, *J*₂₋₄ = 1.1, H_{2dan}), 7.56 (d, *J*₃₋₄ = 7.7, 1H, H_{3Ph}), 7.42 (dd, *J*₃₋₄ = 8.4, *J*₂₋₃ = 7.5, 1H, H_{3dan}), 7.36 (dd, *J*₇₋₈ = 8.7, *J*₆₋₇ = 7.6, 1H, H_{7dan}), 7.30 – 7.26 (m, 1H, H_{4Ph}), 7.14 (d, *J*₆₋₇ = 7.6, 1H, H_{6dan}), 6.95 (ddd, *J*₅₋₆ = 7.9, *J*₄₋₅ = 7.5, *J*₃₋₅ = 1.2, 1H, H_{5Ph}), 6.64 (d, *J*₅₋₆ = 7.9, 1H, H_{6Ph}), 5.02 (pst, *J*_{CH-CH2} = 4.8, 1H, CH_{diox}), 4.85 (d, *J*_{gem} = 14.4, 1H, Ph-CH₂), 4.57 (d, *J*_{gem} = 14.4, 1H, Ph-CH₂), 3.95 (dd, *J*_{gem} = 14.1, *J*_{vic} = 4.9, 1H, N-CH₂), 3.93 – 3.70 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.51 (dd, *J*_{gem} = 14.1, *J*_{vic} = 4.6, 1H, N-CH₂), 2.88 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 0.92 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.02 (s, 6H, CH₃-Si). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.47 (C_{5dan}), 143.00 (C_{2Ph}), 136.22 (C_{1Ph}), 134.41 (C_{1dan}), 131.14 (C_{2dan}), 130.67 (C_{4dan}), 130.55 (C_{9dan}), 129.98 (C_{10dan}), 129.51 (C_{6Ph}), 128.63 (C_{4Ph}),

25

127.88 (C7_{dan}), 127.64 (C3_{Ph}), 126.93 (C5_{Ph}), 123.21 (C3_{dan}), 120.46 (C8_{dan}), 115.32 (C6_{dan}), 102.20 (CH_{diox}), 64.98 (CH_{2diox}), 61.10 (Ph-CH₂), 54.58 (N-CH₂), 45.54 (N-(CH₃)₂), 26.08 (CH₃-C-Si), 18.43 (C-Si), -5.31 (CH₃-Si). HRMS (m/z): Calculado para C₂₉H₄₁N₂O₅SSi (M + H)⁺: 557.2427, encontrado: 557.2514 (desviación 1.6 ppm). Análisis Elemental: C₂₉H₄₀N₂O₅SSi Teórico (%): C 62.56, H 7.24, N 5.03; Obtenido (%): C 62.60, H 7.28, N 5.08.

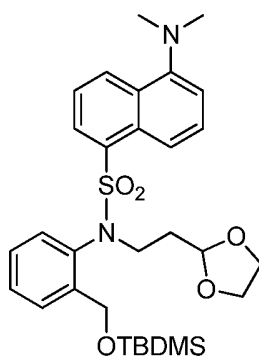


10 ***N*-[2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)fenil]-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-dansilamina (Intermedio IVd)**

Se prepara una disolución del intermedio **IIb** (R=5-Me₂N-C₁₀H₆-) (2.00 g, 4.67 mmol), del intermedio **IIIb** (n=2) (552 mg, 4.67mmol) y PPh₃ (1.47 g, 5.60 mmol) en THF anhidro (25 mL) bajo atmósfera de argón que se enfría a -20 °C en un baño de acetona y CO₂ antes de adicionar el DIAD gota a gota (1.04 g, 5.14 mmol). A continuación se eleva la temperatura lentamente hasta 5 °C por adición de acetona al baño y la mezcla de reacción se calienta a 30 °C durante 21 h. Finalmente, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente EtOAc:hexano (1:9).

20 Líquido denso amarillento (2.43 g, 91 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J*₃₋₄ = 8.5, 1H, H4_{dan}), 8.17 (d, *J*₇₋₈ = 8.7, 1H, H8_{dan}), 8.05 (dd, *J*₂₋₃ = 7.5, *J*₂₋₄ = 1.2, H2_{dan}), 7.56 (d, *J*₃₋₄ = 7.4, 1H, H3_{Ph}), 7.44 (dd, *J*₃₋₄ = 8.5, *J*₂₋₃ = 7.5, 1H, H3_{dan}), 7.38 (dd, *J*₇₋₈ = 8.7, *J*₆₋₇ = 7.5, 1H, H7_{dan}), 7.29 (ddd, *J*₄₋₅ = 7.6, *J*₃₋₄ = 7.4, *J*₄₋₆ = 1.1, 1H, H4_{Ph}), 7.14 (d, *J*₆₋₇ = 7.5, 1H, H6_{dan}), 7.00 (ddd, *J*₅₋₆ = 8.0, *J*₄₋₅ = 7.6, *J*₃₋₅ = 1.5, 1H, H5_{Ph}), 6.67 (dd, *J*₅₋₆ = 8.0, *J*₄₋₆ = 0.8, 1H, H6_{Ph}), 4.81 (pst, *J*_{CH-CH2} = 4.6, 1H, CH_{diox}), 4.71 (d, *J*_{gem} = 14.1, 1H, Ph-CH₂), 4.58 (d, *J*_{gem} = 14.1, 1H, Ph-CH₂), 3.95 – 3.88 (m, 1H, N-CH₂), 3.89 – 3.71 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.64 – 3.53 (m, 1H, N-CH₂), 2.88 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 1.95 – 1.86 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.81 – 1.73 (m, 1H, N-CH₂-CH₂),

0.90 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.02 (s, 6H, CH₃-Si). ¹³CNMR(75 MHz, CDCl₃) δ 151.60 (C5_{dan}), 142.90 (C2_{Ph}), 135.53 (C1_{Ph}), 134.66 (C1_{dan}), 131.13 (C2_{dan}), 130.60 (C4_{dan}), 130.52 (C9_{dan}), 130.06 (C10_{dan}), 129.49 (C6_{Ph}), 128.66 (C4_{Ph}), 128.07 (C7_{dan}), 127.88 (C3_{Ph}), 127.15 (C5_{Ph}), 123.30 (C3_{dan}), 120.50 (C8_{dan}), 115.34 (C6_{dan}), 102.34 (CH_{diox}), 65.01 (CH_{2diox}), 61.22 (Ph-CH₂), 47.20 (N-CH₂), 45.59 (N-(CH₃)₂), 33.01 (N-CH₂-CH₂), 26.10 (CH₃-C-Si), 16.46 (C-Si), -5.26 (CH₃-Si). HRMS (m/z): Calculado para C₃₀H₄₃N₂O₅SSi (M + H)⁺: 571.2584, encontrado: 571.2662 (desviación - 0.9 ppm). Análisis Elemental: C₃₀H₄₂N₂O₅SSi Teórico (%): C 63.12, H 7.42, N 4.91; Obtenido (%): C 63.18, H 7.48, N 5.01.



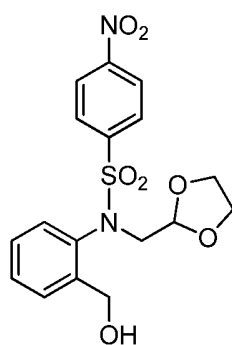
(Intermedio IVd)

***N*-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)metil]-*N*-(2-hidroximetilfenil)-4-nitrobencensulfonamida (Intermedio Va)**

Se añade TBAF (1.07 g, 3.40 mmol) a una disolución del intermedio IVa (R= *p*-NO₂-C₆H₄-, n=1) (1.73 g, 3.40 mmol) en THF anhidro (20 mL). La reacción se agita bajo atmósfera de argón durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al rotavapor y el residuo se disuelve (CH₂Cl₂). Se lava (H₂O), la fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. El crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente EtOAc:hexano (1:3 →1:1).

Sólido blanco (643 mg, 48 %). Pf: 135.4-136.4 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 9.0, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.83 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 9.0, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.64 (dd, *J*₃₋₄= 7.6, *J*₃₋₅= 1.5, 1H, H₃_{Ph}), 7.40 (ddd, *J*₃₋₄= 7.6, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₄₋₆=1.2, 1H, H₄_{Ph}), 7.17 (ddd, *J*₅₋₆= 7.6, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₃₋₅=1.5, 1H, H₅_{Ph}), 6.40 (dd, *J*₅₋₆= 7.6, *J*₄₋₆= 1.2, 1H, H₆_{Ph}), 5.07 (dd, *J*_{CH-CH₂}= 5.6, 4.1, 1H, CH_{diox}), 4.93 (d, *J*_{gem}= 12.5, 1H, Ph-CH₂), 4.75 (d, *J*_{gem}= 12.5, 1H, Ph-CH₂), 3.98 (dd, *J*_{gem}= 14.0, *J*_{vic}= 4.1, 1H, N-CH₂), 3.95 – 3.80 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.32 (dd, *J*_{gem}= 14.0, *J*_{vic}= 5.7, 1H, N-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.50 (C₄_{PhNO₂}), 143.36 (C₁_{PhNO₂}), 142.81 (C₂_{Ph}), 137.50

(C1_{Ph}), 131.99 (C3_{Ph}), 129.90 (C4_{Ph}), 129.58 (C2,6_{PhNO2}), 128.86 (C5_{Ph}), 127.26 (C6_{Ph}), 124.27 (C3,5_{PhNO2}), 102.06 (CH_{diox}), 65.18 (CH_{2diox}), 61.30 (Ph-CH₂), 55.17 (N-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₁₇H₁₈N₂O₇SNa (M + Na)⁺: 417.0835, encontrado: 417.0733 (desviación 0.2 ppm). Análisis Elemental: C₁₇H₁₈N₂O₇S Teórico (%): C 51.77, H 4.60, N 7.10. Obtenido (%): C 51.80; H 4.65, N 7.06.



(Intermedio Va)

N-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-N-(2-hidroximetilfenil)-4-nitrobenzensulfonamida (Intermedio Vb)

10

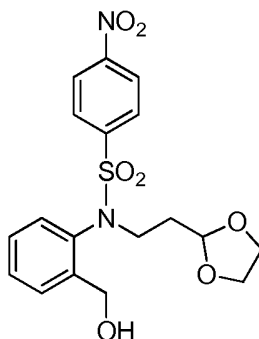
Se añade TBAF (372 mg, 1.18 mmol) a una disolución del intermedio **IVb** (R= *p*-NO₂-C₆H₄-, n=2) (615.7 mg, 1.18 mmol) en THF anhidro (7 mL). La reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se elimina el disolvente al rotavapor. El residuo se disuelve (CH₂Cl₂) y se lava (H₂O). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente un gradiente de disolventes EtOAc:hexano (1:3 →1:1).

15

Sólido amarillento (304 mg, 78 %). Pf: 63.6-64.6 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J*₃₋₂=*J*₅₋₆= 8.8, 2H, H3,5_{PhNO2}), 7.84 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 8.8, 2H, H2,6_{PhNO2}), 7.67 (d, *J*₃₋₄= 7.7, 1H, H3_{Ph}), 7.41 (pst, *J*₃₋₄= *J*₄₋₅= 7.7, 1H, H4_{Ph}), 7.18 (pst, *J*₅₋₆= *J*₄₋₅= 7.7, 1H, H5_{Ph}), 6.41 (d, *J*₅₋₆= 7.7, H6_{Ph}), 4.84 (d, *J*_{gem}= 12.6, 1H, Ph-CH₂-O), 4.80 (pst, *J*_{CH-CH2}= 4.2, 1H, CH_{diox}), 4.63 (dd, *J*_{gem}= 12.6, *J*_{vic}= 7.4, 1H, Ph-CH₂), 4.05 – 3.96 (m, 1H, N-CH₂), 3.91 – 3.71 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.35 – 3.23 (m, 1H, N-CH₂), 1.96 – 1.83 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.72 – 1.60 (m, 1H, N-CH₂-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.28 (C4_{PhNO2}), 143.28 (C1_{PhNO2}), 142.78 (C2_{Ph}), 136.38 (C1_{Ph}), 131.73 (C3_{Ph}), 129.75 (C4_{Ph}), 129.50 (C2,6_{PhNO2}), 128.87 (C5_{Ph}), 126.75 (C6_{Ph}), 124.32 (C3,5_{PhNO2}), 102.02 (CH_{diox}), 65.16 (CH_{2diox}), 61.08 (Ph-CH₂), 47.63 (N-CH₂), 32.42 (N-CH₂-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₁₈H₁₉N₂O₇S (M - H)⁺: 407.0991, encontrado: 407.0922 (desviación 0.2 ppm). Análisis Elemental:

25

C₁₈H₂₀N₂O₇S Teórico (%): C 52.93, H 4.94, N 6.86; Obtenido (%): C 52.80; H 4.90, N 6.88.



(Intermedio Vb)

5

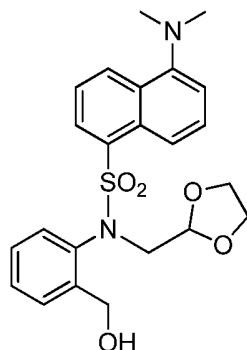
N-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)metil]-N-(2-hidroximetilfenil)-5-dansilamina (Vc)

A una disolución del intermedio IVc (R=5-Me₂N-C₁₀H₆⁻, n=1) (1.67 g, 3.01 mmol) en THF anhidro (18 mL), se añade TBAF (949.7 mg, 3.01 mmol). La reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se elimina el disolvente al rotavapor y el crudo de reacción se disuelve (CH₂Cl₂). Se lava (H₂O) y la fase orgánica se seca (Na₂SO₄). Se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc:hexano (1:3 →1:1).

Sólido amarillento (1.33 g, 100 %). Pf: 58.9-59.9 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J*₃₋₄= 8.4, 1H, H_{4dan}), 8.05 – 8.02 (m, 2H, H_{2dan} y H_{8dan}), 7.57 (dd, *J*₃₋₄= 7.7, *J*₃₋₅= 1.5, 1H, H_{3Ph}), 7.45 (dd, *J*₃₋₄= 8.4, *J*₂₋₃= 7.5, 1H, H_{3dan}), 7.32 (dd, *J*₇₋₈= 8.6, *J*₆₋₇= 7.6, 1H, H_{7dan}), 7.29 (ddd, *J*₃₋₄= 7.7, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₄₋₆=0.8, 1H, H_{4Ph}), 7.14 (d, *J*₆₋₇= 7.6, 1H, H_{6dan}), 6.92 (ddd, *J*₅₋₆= 8.0, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₃₋₅=1.7, 1H, H_{5Ph}), 6.31 (dd, *J*₅₋₆= 8.0, *J*₄₋₆= 0.8, 1H, H_{6Ph}), 5.11 (pst, *J*_{CH-CH2}= 4.8, 1H, CH_{diox}), 4.92 (dd, *J*_{gem}= 12.4, *J*_{vic}= 5.2, 1H, Ph-CH₂), 4.70 (dd, *J*_{gem}= 12.4, *J*_{vic}= 5.3, 1H, Ph-CH₂), 4.15 (dd, *J*_{gem}= 14.1, *J*_{vic}= 4.3, 1H, N-CH₂), 3.94 – 3.76 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.25 (dd, *J*_{gem}= 14.1, *J*_{vic}= 5.5, 1H, N-CH₂), 2.88 (s, 6H, N-(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.59 (C_{5dan}), 142.86 (C_{2Ph}), 138.03 (C_{1Ph}), 133.64 (C_{1dan}), 131.42 (C_{3Ph}), 131.39 (C_{2dan}), 130.99 (C_{4dan}), 130.61 (C_{9dan}), 130.05 (C_{10dan}), 129.17 (C_{4Ph}), 128.80 (C_{6Ph}), 128.36 (C_{5Ph}), 128.00 (C_{7dan}), 123.22 (C_{3dan}), 120.34 (C_{8dan}), 115.40 (C_{6dan}), 102.54 (CH_{diox}), 65.03 (CH_{2diox}), 61.53 (Ph-CH₂), 55.07 (N-CH₂), 45.57 (N-(CH₃)₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₃H₂₇N₂O₅S (M + H)⁺: 443.1562, encontrado: 443.1637 (desviación - 0.9 ppm). Análisis Elemental:

25

$C_{23}H_{26}N_2O_5S$ Teórico (%): C 62.42, H 5.92, N 6.33; Obtenido (%): C 62.54, H 5.98, N 6.36.



(Intermedio Vc)

5

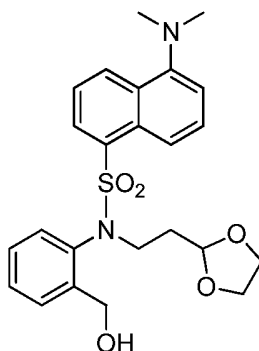
***N*-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-*N*-(2-hidroximetilfenil)-5-dansilamina (Intermedio Vd)**

Se añade TBAF (1.33 g, 4.20 mmol) a una disolución del intermedio IVd (R=5-Me₂N-C₁₀H₆, n=2) (2.40 g, 4.20 mmol) en THF anhidro (25 mL). La reacción se agita bajo atmósfera de argón durante 3 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente al rotavapor y el residuo se disuelve (CH₂Cl₂). Se lava (H₂O) y la fase orgánica se seca (Na₂SO₄). Se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc:hexano (1:3 →1:1).

Sólido amarillento (1.58 g, 100 %). Pf: 65.4-66.4 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J*₃₋₄= 8.4, 1H, H4_{dan}), 8.08 (d, *J*₇₋₈= 8.7, 1H, H8_{dan}), 8.05 (dd, *J*₂₋₃= 7.5, *J*₂₋₄= 1.1, 1H, H2_{dan}), 7.60 (dd, *J*₃₋₄= 7.6, *J*₃₋₅= 1.5, 1H, H3_{Ph}), 7.46 (dd, *J*₃₋₄= 8.4, *J*₂₋₃= 7.5, 1H, H3_{dan}), 7.34 (dd, *J*₇₋₈= 8.7, *J*₆₋₇= 7.6, 1H, H7_{dan}), 7.30 (ddd, *J*₃₋₄= 7.6, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₄₋₆=0.8, 1H, H4_{Ph}), 7.14 (d, *J*₆₋₇= 7.6, 1H, H6_{dan}), 6.95 (ddd, *J*₅₋₆= 7.9, *J*₄₋₅= 7.5, *J*₃₋₅=1.5, 1H, H5_{Ph}), 6.37 (dd, *J*₅₋₆= 7.9, *J*₄₋₆= 0.8, 1H, H6_{Ph}), 4.89 (d, *J*_{gem}= 12.3, 1H, Ph-CH₂), 4.82 (pst, *J*_{CH-CH2}= 4.4, 1H, CH_{diox}), 4.62 – 4.53 (m, 1H, Ph-CH₂), 4.14 – 4.02 (m, 1H, N-CH₂), 3.93 – 3.73 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.45 – 3.36 (m, 1H, N-CH₂), 2.89 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 1.95 – 1.85 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.73 – 1.62 (m, 1H, N-CH₂-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.63 (C5_{dan}), 142.62 (C2_{Ph}), 136.69 (C1_{Ph}), 133.87 (C1_{dan}), 131.29 (C3_{Ph}), 131.27 (C2_{dan}), 130.85 (C4_{dan}), 130.52 (C9_{dan}), 130.06 (C10_{dan}), 129.11 (C4_{Ph}), 128.82 (C6_{Ph}), 128.36 (C5_{Ph}), 127.94 (C7_{dan}), 123.27 (C3_{dan}), 120.33 (C8_{dan}), 115.37 (C6_{dan}), 102.26 (CH_{diox}), 65.05 (CH_{2diox}), 61.22 (Ph-CH₂), 47.44 (N-CH₂), 45.57 (N-(CH₃)₂), 32.75 (N-CH₂-

25

$\underline{\text{CH}_2}$). HRMS (m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 457.1719, encontrado: 457.1797 (desviación 0.0 ppm). Análisis Elemental: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ Teórico (%): C 63.14, H 6.18, N 6.14; Obtenido (%): C 63.18, H 6.20, N 6.19.



5

(Intermedio Vd)

Los siguientes ejemplos se presentan como ilustración de la presente invención:

10 METODOLOGÍA GENERAL DE SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 3–12

Bajo atmósfera de argón se prepara una mezcla de PPh_3 (2.2 equiv.), intermedios V (1 equiv.) y la purina correspondiente (1 equiv.) en THF anhidro (5 mL) que se enfría a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de acetona y CO_2 antes de adicionar el DIAD (2.2 equiv.) gota a gota. Se eleva la temperatura de la mezcla de reacción lentamente hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$ por adición de acetona al baño y se irradia en microondas a $140\text{ }^\circ\text{C}$ durante 25 min. El disolvente se evapora a vacío y el crudo de reacción se purifica por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de disolventes EtOAc:hexano (1:1).

20

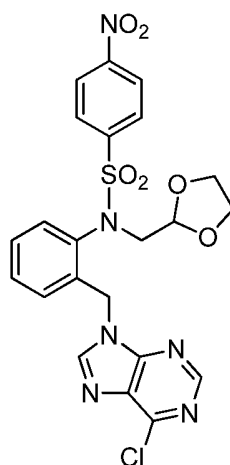
Compuesto	n	R	X	Y	Isómero
3	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
4	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
5	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
6	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
7	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
8	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
9	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9

10	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-7
11	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-9
12	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-7

6-Cloro-9-(2-{N[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-N(4-nitrofenilsulfonil)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 3)

Sólido blanco (71.6 mg, 53 %). Pf: 220.3-221.3 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

5 8.80 (s, 1H, H₂_{pur}), 8.38 (s, 1H, H₈_{pur}), 8.35 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}= 8.8$, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.84 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}= 8.8$, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.29 – 7.25 (m, 1H, H₅_{Ph}), 7.21 – 7.17 (m, 1H, H₄_{Ph}), 7.05 (d, $J_{5-6}= 7.3$, 1H, H₆_{Ph}), 6.49 (d, $J_{3-4}= 7.3$, 1H, H₃_{Ph}), 5.92 (d, $J_{gem}= 16.2$, 1H, Ph-CH₂), 5.85 (d, $J_{gem}= 16.2$, 1H, Ph-CH₂), 5.18 – 5.15 (m, 1H, CH_{diox}), 4.16 – 4.04 (m, 1H, N-CH₂), 4.01 – 3.82 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.30 (dd, $J_{gem}= 13.9$, $J_{vic}= 5.6$, 1H, N-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.69 (C₄_{pur}), 152.35 (C₂_{pur}), 151.23 (C₆_{pur}), 150.64 (C₄_{PhNO₂}), 146.49 (C₈_{pur}), 142.77 (C₁_{PhNO₂}), 137.98 (C₁_{Ph}), 137.64 (C₂_{Ph}), 131.47 (C₅_{pur}), 129.92 (C₅_{Ph}), 129.56 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.30 (C₄_{Ph}), 129.14 (C₆_{Ph}), 127.31 (C₃_{Ph}), 124.41 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 101.88 (CH_{diox}), 65.33 (CH_{2diox}), 54.92 (N-CH₂), 43.41 (Ph-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₂H₂₀ClN₆O₆S (M + H)⁺: 531.0775, encontrado: 531.0845 (desviación 0.3 ppm). Análisis Elemental: C₂₂H₁₉ClN₆O₆S Teórico (%): C 49.77, H 3.61, N 15.83. Obtenido (%): C 49.81, H 3.65, N 15.85.

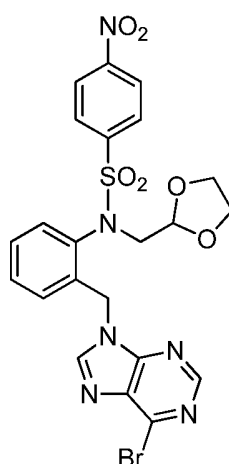


(Compuesto 3)

20

6-Bromo-9-(2-{N[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-N(4-nitrofenilsulfonil)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 4)

Sólido amarillento (46.7 mg, 44 %). Pf: 198.2-199.2 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H, $\text{H}_{2\text{pur}}$), 8.38 (s, 1H, $\text{H}_{8\text{pur}}$), 8.35 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}=8.7$, 2H, $\text{H}_{3,5\text{PhNO}_2}$), 7.84 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}=8.7$, 2H, $\text{H}_{2,6\text{PhNO}_2}$), 7.28 – 7.25 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{Ph}}$), 7.20 – 7.17 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{Ph}}$), 7.05 (d, $J_{5-6}=7.7$, 1H, $\text{H}_{6\text{Ph}}$), 6.45 (d, $J_{3-4}=7.7$, 1H, $\text{H}_{3\text{Ph}}$), 5.92 (d, $J_{\text{gem}}=16.1$, 1H, Ph-CH_2), 5.84 (d, $J_{\text{gem}}=16.1$, 1H, Ph-CH_2), 5.16 (dd, $J_{\text{CH-CH}_2}=5.6$, 4.3, 1H, CH_{diox}), 4.09 (dd, $J_{\text{gem}}=14.1$, $J_{\text{vic}}=4.0$, 1H, N-CH_2), 4.00 – 3.83 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{diox}}$), 3.30 (dd, $J_{\text{gem}}=14.1$, $J_{\text{vic}}=5.6$, 1H, N-CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.34 ($\text{C}_{2\text{pur}}$), 151.48 ($\text{C}_{4\text{pur}}$), 150.41 ($\text{C}_{4\text{PhNO}_2}$), 146.37 ($\text{C}_{8\text{pur}}$), 153.37 ($\text{C}_{6\text{pur}}$), 142.77 ($\text{C}_{1\text{PhNO}_2}$), 138.00 ($\text{C}_{1\text{Ph}}$), 137.66 ($\text{C}_{2\text{Ph}}$), 134.09 ($\text{C}_{5\text{pur}}$), 129.95 ($\text{C}_{5\text{Ph}}$), 129.58 ($\text{C}_{2,6\text{PhNO}_2}$), 129.33 ($\text{C}_{4\text{Ph}}$), 129.19 ($\text{C}_{6\text{Ph}}$), 127.30 ($\text{C}_{3\text{Ph}}$), 124.43 ($\text{C}_{3,5\text{PhNO}_2}$), 101.96 (CH_{diox}), 65.25 ($\text{CH}_{2\text{diox}}$), 55.16 (N-CH_2), 43.59 (Ph-CH_2). HRMS (m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 597.0270, encontrado: 597.0159 (desviación -0.9 ppm). Análisis Elemental: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_6\text{S}$ Teórico (%): C 45.92, H 3.33, N 14.61. Obtenido (%): C 45.98, H 3.38, N 14.69.

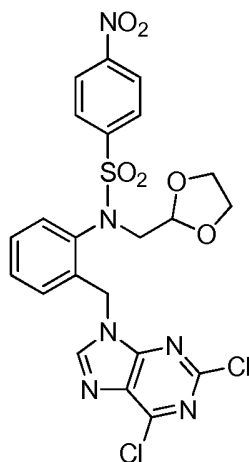


(Compuesto 4)

2,6-Dicloro-9-(2-{N-[(1,3-dioxolan-2-yl)methyl]-N-(4-nitrofenilsulfonyl)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 5)

Sólido amarillento (91.5 mg, 53 %). Pf: 212.8-213.8 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}=8.9$, 2H, $\text{H}_{3,5\text{PhNO}_2}$), 8.34 (s, 1H, $\text{H}_{8\text{pur}}$), 7.84 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}=8.9$, 2H, $\text{H}_{2,6\text{PhNO}_2}$), 7.30 (ddd, $J_{4-5}=7.8$, $J_{5-6}=7.6$, $J_{3-5}=1.3$, 1H, $\text{H}_{5\text{Ph}}$), 7.20 (ddd, $J_{4-5}=7.8$, $J_{3-4}=7.6$, $J_{4-6}=1.4$, 1H, $\text{H}_{4\text{Ph}}$), 6.80 (dd, $J_{5-6}=7.6$, $J_{4-6}=1.4$, 1H, $\text{H}_{6\text{Ph}}$), 6.47 (dd, $J_{3-4}=7.6$, $J_{3-5}=1.3$, 1H, $\text{H}_{3\text{Ph}}$), 5.90 (d, $J_{\text{gem}}=16.2$, 1H, Ph-CH_2), 5.80 (d, $J_{\text{gem}}=16.2$, 1H, Ph-CH_2), 5.15 (dd, $J_{\text{CH-CH}_2}=6.0$, 4.1, 1H, CH_{diox}), 4.09 (dd, $J_{\text{gem}}=13.8$, $J_{\text{vic}}=4.4$, 1H, N-CH_2), 4.00 – 3.86 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{diox}}$), 3.28 (dd, $J_{\text{gem}}=$

13.8, $J_{vic} = 5.6$, 1H, N-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.97 (C₄_{pur}), 153.36 (C₂_{pur}), 151.99 (C₆_{pur}), 150.68 (C₄_{PhNO₂}), 147.21 (C₈_{pur}), 142.71 (C₁_{PhNO₂}), 137.71 (C₂_{Ph}), 137.56 (C₁_{Ph}), 130.67 (C₅_{pur}), 130.01 (C₅_{Ph}), 129.56 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.49 (C₄_{Ph}), 129.10 (C₆_{Ph}), 127.32 (C₃_{Ph}), 124.46 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 101.85 (CH_{diox}), 65.28 (CH_{2diox}), 55.19 (N-CH₂), 43.75 (Ph-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₆SNa (M + Na)⁺: 587.0386, encontrado: 587.0276 (desviación - 1.2 ppm). Análisis Elemental: C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₆S Teórico (%): C 46.74, H 3.21, N 14.86; Obtenido (%): C 46.81, H 3.25, N 14.92.

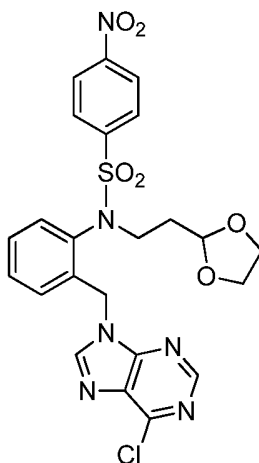


(Compuesto 5)

6-Cloro-9-(2-{N-[(1,3-dioxolan-2-il)etil]-N-(4-nitrofenilsulfonil)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 6)

Sólido amarillento (18.5 mg, 14 %). Pf: 80.7-81.7 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H, H₂_{pur}), 8.38 (s, 1H, H₈_{pur}), 8.38 (d, $J_{2-3} = J_{5-6} = 8.9$, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.85 (d, $J_{2-3} = J_{5-6} = 8.9$, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.31 – 7.25 (m, 1H, H₅_{Ph}), 7.21 (ddd, $J_{4-5} = 7.7$, $J_{3-4} = 7.7$, $J_{4-6} = 1.3$, 1H, H₄_{Ph}), 6.49 (dd, $J_{3-4} = 7.7$, $J_{3-5} = 1.3$, 1H, H₃_{Ph}), 6.41 (dd, $J_{5-6} = 7.7$, $J_{4-6} = 1.3$, 1H, H₆_{Ph}), 5.89 (d, $J_{gem} = 16.2$, 1H, Ph-CH₂), 5.79 (d, $J_{gem} = 16.2$, 1H, Ph-CH₂), 4.92 (pst, $J_{CH-CH_2} = 4.1$, 1H, CH_{diox}), 4.26 – 4.07 (m, 1H, N-CH₂), 3.99 – 3.77 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.41 – 3.28 (m, 1H, N-CH₂), 2.07 – 1.95 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.89 – 1.75 (m, 1H, N-CH₂-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.52 (C₄_{pur}), 152.48 (C₂_{pur}), 151.35 (C₆_{pur}), 150.67 (C₄_{PhNO₂}), 146.28 (C₈_{pur}), 142.73 (C₁_{PhNO₂}), 137.70 (C₁_{Ph}), 136.93 (C₂_{Ph}), 131.12 (C₅_{pur}), 129.86 (C₅_{Ph}), 129.65 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.44 (C₄_{Ph}), 129.23 (C₆_{Ph}), 126.99 (C₃_{Ph}), 124.42 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 102.06 (CH_{diox}), 65.25 (CH_{2diox}), 47.58 (N-CH₂), 43.93 (Ph-CH₂), 32.44 (N-CH₂-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₃H₂₂ClN₆O₆S (M + H)⁺: 545.0932,

encontrado: 545.1012 (desviación 0.4 ppm). Análisis Elemental: C₂₃H₂₁ClN₆O₆S
Teórico (%): C 50.69, H 3.88, N 15.42. Obtenido (%): C 50.73, H 3.92, N 15.47.

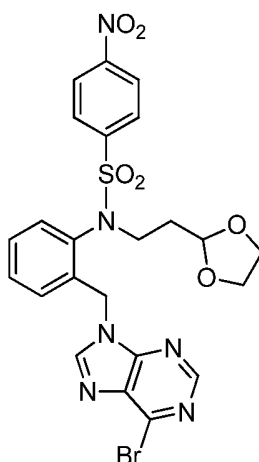


(Compuesto 6)

5

6-Bromo-9-(2-{N-[(1,3-dioxolan-2-il)etil]-N-(4-nitrofenilsulfonyl)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 7)

Sólido amarillento (45.4 mg, 32 %). Pf: 80.7-81.7 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H, H₂_{pur}), 8.42 (s, 1H, H₈_{pur}), 8.37 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 8.8, 2H, H_{3,5}_{PhNO₂}), 7.84 (d, *J*₂₋₃=*J*₅₋₆= 8.8, 2H, H_{2,6}_{PhNO₂}), 7.27 (pst, *J*₅₋₆=*J*₄₋₅= 7.3, 1H, H₅_{Ph}), 7.19 (pst, *J*₄₋₅=*J*₃₋₄= 7.3, 1H, H₄_{Ph}), 7.05 (d, *J*₅₋₆= 7.3, 1H, H₆_{Ph}), 6.48 (d, *J*₃₋₄= 7.3, 1H, H₃_{Ph}), 5.87 (d, *J*_{gem}= 16.1, 1H, Ph-CH₂), 5.78 (d, *J*_{gem}= 16.1, 1H, Ph-CH₂), 4.90 (pst, *J*_{CH-CH₂}= 4.0, 1H, CH_{diox}), 4.24 – 4.08 (m, 1H, N-CH₂), 4.00 – 3.75 (m, 4H, CH₂_{diox}), 3.40 – 3.25 (m, 1H, N-CH₂), 2.08 – 1.94 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.87 – 1.74 (m, 1H, N-CH₂-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.52 (C₂_{pur}), 151.28 (C₄_{pur}), 151.20 (C₆_{pur}), 150.64 (C₄_{PhNO₂}), 146.13 (C₈_{pur}), 142.60 (C₁_{PhNO₂}), 137.35 (C₁_{Ph}), 136.99 (C₂_{Ph}), 134.11 (C₅_{pur}), 129.86 (C₅_{Ph}), 129.70 (C_{2,6}_{PhNO₂}), 129.65 (C₄_{Ph}), 129.59 (C₆_{Ph}), 126.98 (C₃_{Ph}), 124.43 (C_{3,5}_{PhNO₂}), 102.00 (CH_{diox}), 65.24 (CH₂_{diox}), 47.47 (N-CH₂), 44.12 (Ph-CH₂), 32.38 (N-CH₂-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₃H₂₂BrN₆O₆S (M + H)⁺: 589.0427, encontrado: 589.0497 (desviación 0.8 ppm). Análisis Elemental: C₂₃H₂₁BrN₆O₆S Teórico (%): C 45.92, H 3.33, N 14.61. Obtenido (%): C 45.98, H 3.38, N 14.69.



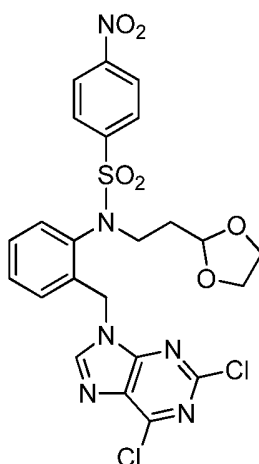
(Compuesto 7)

2,6-Dicloro-9-(2-{N-[(1,3-dioxolan-2-il)etil]-N-(4-nitrofenilsulfonil) amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 8)

5

Sólido blanco (67.2 mg, 32 %). Pf: 80.7-81.7 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H, $\text{H}_{8_{\text{pur}}}$), 8.36 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}= 8.5$, 2H, $\text{H}_{3,5_{\text{PhNO}_2}}$), 7.85 (d, $J_{2-3}=J_{5-6}= 8.5$, 2H, $\text{H}_{2,6_{\text{PhNO}_2}}$), 7.30 (pst, $J_{5-6}=J_{4-5}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{5_{\text{Ph}}}$), 7.22 (pst, $J_{4-5}=J_{3-4}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{4_{\text{Ph}}}$), 7.06 (d, $J_{5-6}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{6_{\text{Ph}}}$), 6.48 (d, $J_{3-4}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{3_{\text{Ph}}}$), 5.80 (d, $J_{\text{gem}}= 16.0$, 1H, Ph-CH_2), 5.70 (d, $J_{\text{gem}}= 16.0$, 1H, Ph-CH_2), 4.93 (pst, $J_{\text{CH-CH}_2}= 3.8$, 1H, CH_{diox}), 4.21 – 4.09 (m, 1H, N-CH_2), 3.97 – 3.72 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{diox}}$), 3.33 – 3.21 (m, 1H, N-CH_2), 2.04 – 1.93 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.84 – 1.71 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.86 ($\text{C}_{4_{\text{pur}}}$), 153.39 ($\text{C}_{2_{\text{pur}}}$), 152.05 ($\text{C}_{6_{\text{pur}}}$), 150.64 ($\text{C}_{4_{\text{PhNO}_2}}$), 146.95 ($\text{C}_{8_{\text{pur}}}$), 142.62 ($\text{C}_{1_{\text{PhNO}_2}}$), 137.31 ($\text{C}_{1_{\text{Ph}}}$), 136.90 ($\text{C}_{2_{\text{Ph}}}$), 131.51 ($\text{C}_{5_{\text{pur}}}$), 130.71 ($\text{C}_{5_{\text{Ph}}}$), 129.90 ($\text{C}_{2,6_{\text{PhNO}_2}}$), 129.61 ($\text{C}_{4_{\text{Ph}}}$), 129.19 ($\text{C}_{6_{\text{Ph}}}$), 126.98 ($\text{C}_{3_{\text{Ph}}}$), 124.43 ($\text{C}_{3,5_{\text{PhNO}_2}}$), 101.98 (CH_{diox}), 65.25 ($\text{CH}_{2\text{diox}}$), 47.33 (N-CH_2), 43.90 (Ph-CH_2), 32.22 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$). HRMS (m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 579.0542, encontrado: 579.0616 (desviación 1.6 ppm). Análisis Elemental: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ Teórico (%): C 47.68; H 3.48, N 14.50; Obtenido (%): C 47.72, H 3.53, N 14.54.

20



(Compuesto 8)

2,6-Dicloro-9-(2-{*N*-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-*N*-(5-dansil)amino}fenilmetil)-9*H*-purina (Compuesto 9)

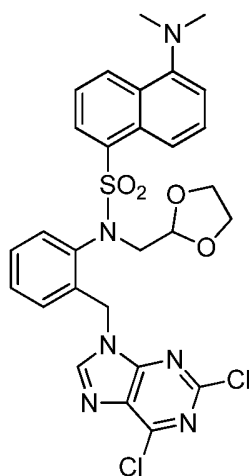
5

Sólido amarillento (257 mg, 62 %). Pf: 83.0-84.0 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J_{3-4} = 7.6$, 1H, $\text{H}_{4_{\text{dan}}}$), 8.34 (s, 1H, $\text{H}_{8_{\text{pur}}}$), 8.06 (dd, $J_{2-3} = 7.6$, $J_{2-4} = 1.2$, 1H, $\text{H}_{2_{\text{dan}}}$), 8.01 (d, $J_{7-8} = 7.6$, 1H, $\text{H}_{8_{\text{dan}}}$), 7.48 (pst, $J_{3-4} = J_{2-3} = 7.6$, 1H, $\text{H}_{3_{\text{dan}}}$), 7.32 (pst, $J_{7-8} = J_{6-7} = 7.6$, 1H, $\text{H}_{7_{\text{dan}}}$), 7.19 – 7.15 (m, 1H, $\text{H}_{5_{\text{Ph}}}$), 7.14 (d, $J_{6-7} = 7.6$, 1H, $\text{H}_{6_{\text{dan}}}$), 6.99 (d, $J_{5-6} = 7.8$, 1H, $\text{H}_{6_{\text{Ph}}}$), 6.95 – 6.91 (m, 1H, $\text{H}_{4_{\text{Ph}}}$), 6.36 (d, $J_{3-4} = 7.8$, 1H, $\text{H}_{3_{\text{Ph}}}$), 5.92 (d, $J_{\text{gem}} = 16.1$, 1H, Ph-CH_2), 5.82 (d, $J_{\text{gem}} = 16.1$, 1H, Ph-CH_2), 5.18 (pst, $J_{\text{CH-CH}_2} = 5.0$, 1H, CH_{diox}), 4.24 (dd, $J_{\text{gem}} = 13.9$, $J_{\text{vic}} = 4.5$, 1H, N-CH_2), 4.03 – 3.82 (m, 4H, $\text{CH}_{2_{\text{diox}}}$), 3.26 (dd, $J_{\text{gem}} = 13.9$, $J_{\text{vic}} = 5.5$, 1H, N-CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N-(CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.33 ($\text{C}_{6_{\text{pur}}}$), 154.07 ($\text{C}_{4_{\text{pur}}}$), 153.24 ($\text{C}_{2_{\text{pur}}}$), 151.80 ($\text{C}_{5_{\text{dan}}}$), 147.51 ($\text{C}_{8_{\text{pur}}}$), 138.18 ($\text{C}_{2_{\text{Ph}}}$), 137.52 ($\text{C}_{1_{\text{Ph}}}$), 133.19 ($\text{C}_{1_{\text{dan}}}$), 131.50 ($\text{C}_{2_{\text{dan}}}$), 131.34 ($\text{C}_{4_{\text{dan}}}$), 130.65 ($\text{C}_{9_{\text{dan}}}$), 130.59 ($\text{C}_{5_{\text{pur}}}$), 130.11 ($\text{C}_{10_{\text{dan}}}$), 129.26 ($\text{C}_{5_{\text{Ph}}}$), 128.91 ($\text{C}_{4_{\text{Ph}}}$), 128.47 ($\text{C}_{3_{\text{Ph}}}$), 128.19 ($\text{C}_{6_{\text{Ph}}}$), 127.89 ($\text{C}_{7_{\text{dan}}}$), 123.25 ($\text{C}_{3_{\text{dan}}}$), 120.03 ($\text{C}_{8_{\text{dan}}}$), 115.51 ($\text{C}_{6_{\text{dan}}}$), 102.46 (CH_{diox}), 65.14 ($\text{CH}_{2_{\text{diox}}}$), 55.04 (N-CH_2), 45.57 ($\text{N-(CH}_3)_2$), 43.90 (Ph-CH_2).

HRMS (m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 613.1113, encontrado: 613.1202 (desviación 1.6 ppm). Análisis Elemental: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ Teórico (%): C 54.82, H 4.27, N 13.70; Obtenido (%): C 54.89, H 4.32, N 13.78.

20



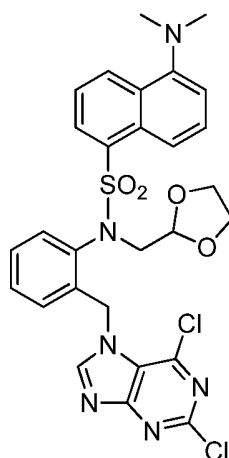
(Compuesto 9)

2,6-Dicloro-7-(2-{*N*[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-*N*(5-dansil)amino}fenilmetil)-7*H*-purina (Compuesto 10)

5

Sólido amarillento (76.3 mg, 13 %). Pf: 89.5-90.5 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J_{3-4} = 8.4$, 1H, H_{4dan}), 8.31 (s, 1H, H_{8pur}), 8.05 (dd, $J_{2-3} = 7.5$, $J_{2-4} = 1.1$, 1H, H_{2dan}), 8.01 (d, $J_{7-8} = 8.7$, 1H, H_{8dan}), 7.49 (dd, $J_{3-4} = 8.4$, $J_{2-3} = 7.5$, 1H, H_{3dan}), 7.33 (dd, $J_{7-8} = 8.7$, $J_{7-6} = 7.6$, 1H, H_{7dan}), 7.22 – 7.14 (m, 1H, H_{5Ph}), 7.14 (d, $J_{6-7} = 7.6$, 1H, H_{6dan}), 7.01 – 6.95 (m, 1H, H_{4Ph}), 6.74 (d, $J_{3-4} = 8.0$, 1H, H_{3Ph}), 6.43 (d, $J_{5-6} = 8.0$, 1H, H_{6Ph}), 6.12 (s, 2H, Ph-CH₂), 5.17 (dd, $J_{\text{CH-CH}_2} = 5.8$, 4.3, 1H, CH_{diox}), 4.20 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{\text{vic}} = 4.3$, 1H, N-CH₂), 4.02 – 3.76 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.22 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.0$, $J_{\text{vic}} = 5.9$, 1H, N-CH₂), 2.89 (s, 6H, N-(CH₃)₂). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.52 (C_{4pur}), 153.29 (C_{6pur}), 151.76 (C_{5dan}), 151.65 (C_{8pur}), 144.00 (C_{2pur}), 138.08 (C_{2Ph}), 137.75 (C_{1Ph}), 132.94 (C_{1dan}), 131.62 (C_{2dan}), 131.48 (C_{4dan}), 130.60 (C_{9dan}), 130.12 (C_{10dan}), 129.40 (C_{5Ph}), 129.14 (C_{3Ph}), 128.97 (C_{4Ph}), 128.26 (C_{7dan}), 127.30 (C_{6Ph}), 123.25 (C_{3dan}), 122.58 (C_{5pur}), 119.94 (C_{8dan}), 115.54 (C_{6dan}), 101.96 (CH_{diox}), 65.25 (CH_{2diox}), 55.16 (N-CH₂), 46.98 (N-(CH₃)₂), 45.56 (Ph-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para C₂₈H₂₇Cl₂N₆O₄S (M + H)⁺: 613.1113, encontrado: 613.1184 (desviación - 1.3 ppm). Análisis Elemental: C₂₈H₂₆Cl₂N₆O₄S Teórico (%): C 54.82, H 4.27, N 13.70; Obtenido (%): C 54.79, H 4.31, N 13.80.

20



(Compuesto 10)

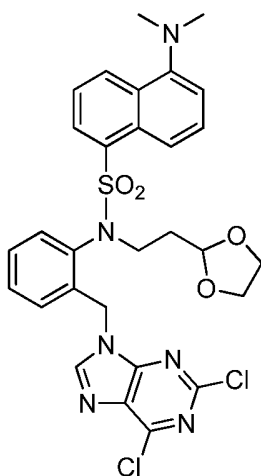
2,6-Dicloro-9-(2-{N-[(1,3-dioxolan-2-il)etil]-N-(5-dansil)amino}fenilmetil)-9H-purina (Compuesto 11)

5

Sólido amarillento (317 mg, 75 %). Pf: 107.2-108.2 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J_{4-3}= 8.5$, 1H, $\text{H}_{4\text{dan}}$), 8.27 (s, 1H, $\text{H}_{8\text{pur}}$), 8.09 – 8.06 (m, 2H, $\text{H}_{2\text{dan}}$ y $\text{H}_{8\text{dan}}$), 7.49 (dd, $J_{3-4}= 8.5$, $J_{2-3}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{3\text{dan}}$), 7.33 (dd, $J_{7-8}= 8.7$, $J_{6-7}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{7\text{dan}}$), 7.22 – 7.17 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{Ph}}$), 7.13 (d, $J_{6-7}= 7.5$, 1H, $\text{H}_{6\text{dan}}$), 7.01 – 6.97 (m, 2H, $\text{H}_{4\text{Ph}}$ y $\text{H}_{6\text{Ph}}$), 6.49 (dd, $J_{3-4}= 8.4$, $J_{3-5}= 1.0$, 1H, $\text{H}_{3\text{Ph}}$), 5.79 (d, $J_{\text{gem}}= 15.9$, 1H, Ph-CH_2), 5.73 (d, $J_{\text{gem}}= 15.9$, 1H, Ph-CH_2), 4.89 (pst, $J_{\text{CH-CH}_2}= 4.1$, 1H, CH_{diox}), 4.21 – 4.09 (m, 1H, N-CH_2), 3.95 – 3.76 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{diox}}$), 3.47 – 3.39 (m, 1H, N-CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N-(CH}_3)_2$), 1.99 – 1.90 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.82 – 1.73 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.92 ($\text{C}_{4\text{pur}}$), 153.22 ($\text{C}_{6\text{pur}}$), 151.85 ($\text{C}_{5\text{dan}}$), 151.74 ($\text{C}_{2\text{pur}}$), 147.12 ($\text{C}_{8\text{pur}}$), 137.21 ($\text{C}_{2\text{Ph}}$), 137.00 ($\text{C}_{1\text{Ph}}$), 133.34 ($\text{C}_{1\text{dan}}$), 131.50 ($\text{C}_{2\text{dan}}$), 131.22 ($\text{C}_{4\text{dan}}$), 130.66 ($\text{C}_{5\text{pur}}$), 130.54 ($\text{C}_{9\text{dan}}$), 130.08 ($\text{C}_{10\text{dan}}$), 129.24 ($\text{C}_{5\text{Ph}}$), 129.12 ($\text{C}_{3\text{Ph}}$), 129.04 ($\text{C}_{6\text{Ph}}$), 128.63 ($\text{C}_{4\text{Ph}}$), 128.10 ($\text{C}_{7\text{dan}}$), 123.28 ($\text{C}_{3\text{dan}}$), 120.01 ($\text{C}_{8\text{dan}}$), 115.45 ($\text{C}_{6\text{dan}}$), 102.20 (CH_{diox}), 65.16 ($\text{CH}_{2\text{diox}}$), 47.14 (N-CH_2), 45.55 ($\text{N-(CH}_3)_2$), 43.93 (Ph-CH_2), 32.66 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$).

HRMS (m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 627.1270, encontrado: 627.1346 (desviación – 0.3 ppm). Análisis Elemental: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ Teórico (%): C 55.50, H 4.50, N 13.39; Obtenido (%): C 55.59, H 4.58, N 13.42.

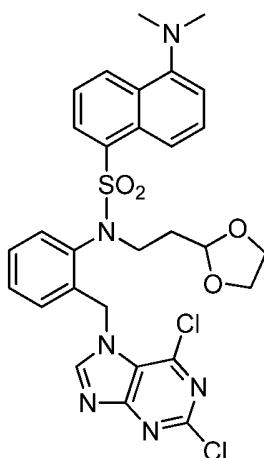
20



(Compuesto 11)

2,6-Dicloro-7-(2-{*N*[(1,3-dioxolan-2-il)etil]-*N*(5-dansil)amino}fenilmetil)-7*H*-purina (Compuesto 12)

5
 Sólido amarillento (30.0 mg, 7 %). Pf: 112.0-113.0 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 δ 8.59 (d, *J*₄₋₃ = 8.4, 1H, H_{4dan}), 8.28 (s, 1H, H_{8pur}), 8.06 (d, *J*₂₋₃ = 7.9, 1H, H_{2dan}),
 8.06 (d, *J*₇₋₈ = 8.5, 1H, H_{8dan}), 7.49 (dd, *J*₃₋₄ = 8.4, *J*₂₋₃ = 7.9, 1H, H_{3dan}), 7.34 (dd, *J*₇₋₈ = 8.5, *J*₆₋₇ = 7.6, 1H, H_{7dan}), 7.21 (pst, *J*₄₋₅ = *J*₅₋₆ = 7.6, 1H, H_{5Ph}), 7.13 (d, *J*₆₋₇ = 7.6,
 10 1H, H_{6dan}), 7.03 (pst, *J*₃₋₄ = *J*₄₋₅ = 7.6, 1H, H_{4Ph}), 6.68 (d, *J*₅₋₆ = 7.6, 1H, H_{6Ph}), 6.56
 (d, *J*₃₋₄ = 7.6, 1H, H_{3Ph}), 6.07 (d, *J*_{gem} = 16.7, 1H, Ph-CH₂), 5.94 (d, *J*_{gem} = 16.7, 1H,
 Ph-CH₂), 4.88 (pst, *J*_{CH-CH2} = 4.1, 1H, CH_{diox}), 4.15 – 4.04 (m, 1H, N-CH₂), 3.94 –
 3.74 (m, 4H, CH_{2diox}), 3.51 – 3.41 (m, 1H, N-CH₂), 2.89 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 1.96 –
 1.85 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.84 – 1.74 (m, 1H, N-CH₂-CH₂). ¹³C NMR (75 MHz,
 15 CDCl₃) δ 163.67 (C_{4pur}), 153.44 (C_{6pur}), 151.84 (C_{5dan}), 151.47 (C_{8pur}), 144.00
 (C_{2pur}), 137.24 (C_{2Ph}), 137.14 (C_{1Ph}), 133.18 (C_{1dan}), 131.59 (C_{2dan}), 131.37
 (C_{4dan}), 130.62 (C_{9dan}), 130.13 (C_{10dan}), 129.45 (C_{5Ph}), 129.41 (C_{3Ph}), 129.07
 (C_{4Ph}), 128.18 (C_{7dan}), 127.30 (C_{6Ph}), 123.29 (C_{3dan}), 122.40 (C_{5pur}), 119.93
 (C_{8dan}), 115.50 (C_{6dan}), 102.16 (CH_{diox}), 65.20 (CH_{2diox}), 47.32 (Ph-CH₂), 47.15 (N-
 20 CH₂), 45.56 (N-(CH₃)₂), 32.94 (N-CH₂-CH₂). HRMS (m/z): Calculado para
 C₂₉H₂₉Cl₂N₆O₄S (M + H)⁺: 627.1270, encontrado: 627.1348 (desviación – 0.5
 ppm). Análisis Elemental: C₂₉H₂₈Cl₂N₆O₄S Teórico (%): C 55.50, H 4.50, N 13.39;
 Obtenido (%): C 55.61, H 4.53, N 13.42.



(Compuesto 12)

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5

Cultivos celulares

Se han utilizado las líneas tumorales humanas de cáncer de mama MCF-7, cáncer colorrectal HCT-116 y melanoma A-375 y G-361. Todas las líneas celulares se mantienen en medio de cultivo DMEM (Gibco, EEUU) con suero fetal bovino al 10% y 1% de penicilina-estreptomina. Las células se incuban a 37 °C en una atmósfera húmeda que contiene 95% de aire y el 5% de CO₂. Los cambios de medio y los pases se han realizado en una campana de flujo laminar bajo condiciones estériles.

10

Conservación de los fármacos

Los compuestos se disuelven en DMSO y se conservan a -20 °C. La solución stock se diluye en el medio correspondiente para obtener las concentraciones que se requieren en cada experimento, siendo la concentración final siempre menor al 0.1 % v/v de DMSO. Como controles se han utilizado cultivos paralelos de las líneas celulares MCF-7, HCT-116, A-375 y G-381 en el medio.

20

Ensayos de citotoxicidad

Las células se siembran en placas de 24 pocillos (3.000 células/pocillo) en su respectivo medio. Después de permitir la adhesión celular durante la noche, se tratan durante 6 días con concentraciones crecientes de los compuestos 3-12. El medio se cambia a los 3 días adicionándole las respectivas concentraciones de

25

los compuestos. Se utilizan como controles cultivos paralelos de las líneas celulares sin adicción de fármacos y con DMSO. Tras los 6 días de tratamiento, se lleva a cabo la tinción con SRB para determinar la tasa de supervivencia. En primer lugar, se fijan las células con ácido tricloroacético al 10% durante 20 min a 4 °C, y tras lavar las placas 3 veces con agua bidestilada, se dejan secar a temperatura ambiente. A continuación se agrega 0.4% de SRB en 1% de ácido acético y tras incubar 20 minutos a temperatura ambiente, se elimina la SRB y se lava tres veces con ácido acético al 1 %. Finalmente, se fijan las células con una solución 10 mM Tris-base (pH 10.5) mediante agitación suave durante diez minutos. Posteriormente se transfieren 100 µL a placas de 96 pocillos por duplicado y se analizan en un colorímetro Multiscan Titertek a 492 nm. Los valores de densidad óptica (DO) obtenidos en el Titertek se transforman en el porcentaje correspondiente de las células vinculando los valores conocidos de porcentajes y sus densidades ópticas. Después se calcula la IC₅₀ mediante el uso de una línea de regresión ajustada, determinando el valor de la concentración del compuesto que produce una reducción del 50% de la población celular. Todos los experimentos se realizan por triplicado y se llevan a cabo al menos dos veces.

Tratamiento de las líneas celulares con los fármacos

La Tabla 2 resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados.

Comp.	MCF-7	HCT-116	A-375	G-381
3	12.20 ± 0.08	3.100 ± 0.030	0.663 ± 0.018	1.453 ± 0.003
4	12.10 ± 0.03	3.060 ± 0.020	1.371 ± 0.039	1.238 ± 0.003
5	1.170 ± 0.028	15.87 ± 0.03	1.329 ± 0.016	1.295 ± 0.005
6	2.200 ± 0.050	2.620 ± 0.050	0.340 ± 0.009	0.747 ± 0.003
7	3.260 ± 0.040	2.690 ± 0.060	0.557 ± 0.090	1.225 ± 0.003
8	3.010 ± 0.008	4.110 ± 0.001	0.134 ± 0.033	0.836 ± 0.010
9	10.40 ± 0.03	2.910 ± 0.013	-	-
10	2.170 ± 0.070	1.280 ± 0.001	-	-
11	2.610 ± 0.040	2.290 ± 0.020	-	-
12	1.930 ± 0.030	3.300 ± 0.005	-	-

Tabla 2. Actividad antiproliferativa de los compuestos 3-12 frente a las líneas celulares MCF-7, HCT-116, A-375 y G-381.

Ensayos de toxicidad *in vivo*

5 Los estudios de toxicidad aguda *in vivo* se han llevado a cabo con los compuestos **8** y **11**. El compuesto **8** se ha seleccionado por ser el compuesto más activo como antiproliferativo en la línea A-375 y el compuesto **11** por ser su análogo fluorescente.

10 La toxicidad de los compuestos se ha evaluado utilizando ratones BALBc (n= 40) hembra de 6 semanas de edad y un peso de unos 20 mg a los que se les administra por vía oral mediante una sonda bucoesofágica una dosis diaria de hasta 250 mg/Kg/día (50/75/100/150/250) de los compuestos durante 1 semana seguida de 1 semana de descanso.

15 Los compuestos se disuelven en metilcelulosa al 1%. Los ratones de control se inoculan con el mismo volumen de metilcelulosa al 1% (grupo de control) y DMSO sólo (grupo de DMSO). Los ratones se mantienen bajo condiciones estándares y se pesan. Se evalúa la toxicidad sistémica: apatía, excitación, pérdida de peso; y local: alopecia, reacciones cutáneas y motilidad de una pata cada 24 horas.

20 Durante el periodo de estudio no se han observado cambios en la conducta, signos clínicos de toxicidad, ni muertes en el 100% de los animales tratados. El análisis macroscópico de los órganos estudiados no ha mostrado ningún dato de interés, siendo su aspecto normal.

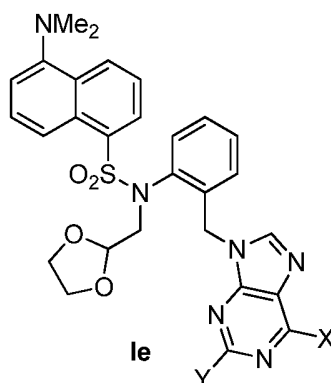
Estudio de la distribución del fármaco *in vivo*

25 El sistema de imagen *in vivo* utilizado ha sido el dispositivo IVIS SPECTRUM de Caliper Life Sciences, 68 Elm Street Hopkinton, MA 01748, USA de la Unidad de Bioanálisis-CIC de la Universidad de Granada. Los animales tratados con los fármacos **8** y **11** se sacrifican por dislocación cervical previamente a la captura de las imágenes. Inmediatamente después se realiza la necropsia para la extracción de los órganos a estudiar: riñones, páncreas, corazón, pulmones e hígado con su vesícula biliar y se colocan en una placa de Petri para su análisis. Las fotos de fluorescencia se adquieren con los filtros de Excitación/Emisión 465/520, 430/520 y 430/540.

35 Con este estudio, se observa en qué órganos se acumula el fármaco **11** ya que dicho compuesto es capaz de emitir fluorescencia por la presencia del grupo

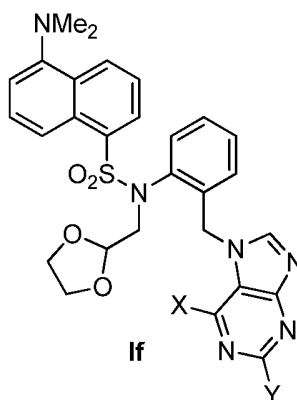
dansilo en su estructura tras la excitación con un haz de luz. Se ha utilizado además su análogo no fluorescente como control (compuesto **8**).

5 El análisis muestra que a diferencia de los ratones a los que se les administró el compuesto **8**, los ratones tratados con el compuesto **11** presentan una alta señal en todos los órganos analizados, excepto el páncreas que no emite fluorescencia y los pulmones que emiten una señal muy baja. Estos datos indican, en primer lugar, que el compuesto es absorbido por vía oral y que se distribuye por todo el organismo; y en segundo lugar, que tanto el hígado como los riñones son los
10 órganos donde más se acumula. Esto puede ser explicado por su metabolización y excreción renal. No obstante son necesarios estudios complementarios para obtener más conclusiones acerca de su biodistribución y biodisponibilidad.



en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general **1f**.



5

en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula general **3 a 12**

10

Comp.	<i>n</i>	R	X	Y	Isómero
3	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
4	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
5	1	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
6	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	H	<i>N</i> -9
7	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Br	H	<i>N</i> -9
8	2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
9	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ -	Cl	Cl	<i>N</i> -9
10	1	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ -	Cl	Cl	<i>N</i> -7

11	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-9
12	2	5-Me ₂ N-C ₁₀ H ₆ ⁻	Cl	Cl	N-7

9. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, ambas inclusive, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

10. La composición farmacéutica según la reivindicación anterior en forma sólida oral, preferiblemente comprimidos, cápsulas o granulados.

10 11. La composición farmacéutica según la reivindicación anterior en forma parental, preferiblemente intravenosa.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que además comprende otro principio activo.

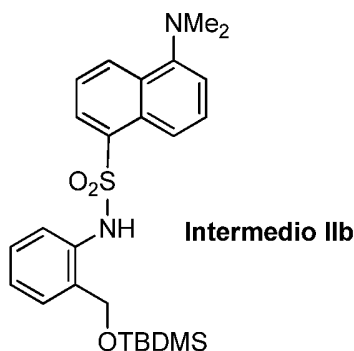
15 13. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en la elaboración de un medicamento.

14. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

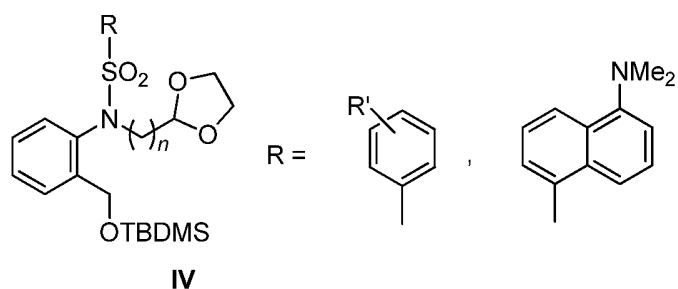
20

15. Uso según la reivindicación anterior, donde el cáncer es de mama, colon, colorrectal, melanoma, pulmón, páncreas, neoplasia o síndrome mieloproliferativo.

25 16. Compuesto de fórmula **IIb**



17. Compuesto de fórmula general **IV**

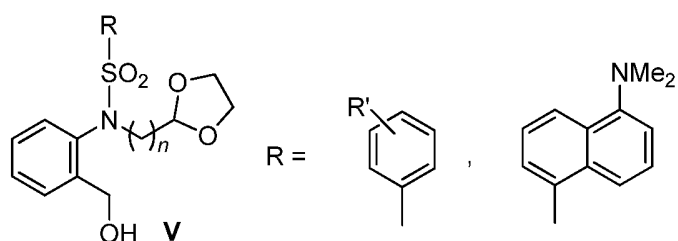


donde,

R representa un grupo fenilo mono-, di- o tri-sustituido en los que R' se selecciona de ente los restos H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Me, 4-OMe, 3,4-diOMe, 3,5-diCl, 3,5-diMe, o bien representa al grupo 5-dimetilamino-1-naftilo;

n puede ser todos los números naturales, desde 1 hasta 4, ambos inclusive.

18. Compuesto de fórmula general **V**



donde,

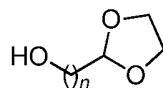
R representa un grupo fenilo mono-, di- o tri-sustituido en los que R' se selecciona de ente los restos H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Me, 4-OMe, 3,4-diOMe, 3,5-diCl, 3,5-diMe, o bien representa al grupo 5-dimetilamino-1-naftilo;

n puede ser todos los números naturales, desde 1 hasta 4, ambos inclusive.

19. Procedimiento para la preparación del compuesto **IIb** que comprende la reacción entre 2-(*tert*-butildimetilsiloximetil)anilina con cloruro de dansilo **14b** (R= 5-(*N,N*-dimetilamino)naftilo) y Et₃N

20. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general **III** que comprende la reacción entre los correspondientes derivados bromados **15** (*n*=

1-4, ambos inclusive) por reacción de intercambio nucleófilo utilizando como base una mezcla de carbonato sódico decahidratado e hidróxido sódico



Intermedios **III**
 $n = 1, 2, 3, 4$

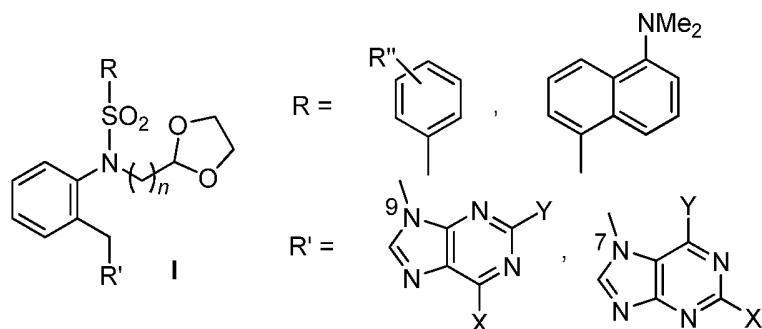
- 5 21. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general **IV** que comprende la reacción entre los compuestos **II** y **III** en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico.
- 10 22. Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general **V** que comprende la reacción entre los intermedios **IV** y el fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente orgánico
- 15 23. Procedimiento para la preparación de los compuestos **I** por reacción entre los intermedios **IV** y una purina mono- o di-sustituida por halógenos en las posiciones 2 y/o 6, en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico
- 20 24. Procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general **I**, que comprende las siguientes etapas:
- 25 a) Se hace reaccionar el compuesto **13** con el cloruro de sulfonilo **14**, dando lugar a un intermedio de fórmula general **II**.
- b) Por otro lado, se realiza una reacción de intercambio nucleófilo entre el 2-(γ -bromoalquil)-1,3-dioxolano, **15**, para dar lugar a un intermedio de fórmula general **III** (2-(γ -hidroxialquil)-1,3-dioxolanos).
- 30 c) Se hacen reaccionar los intermedios **II** y **III**, obtenidos en los pasos anteriores, en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula general **IV**.

5

- d) Se hacen reaccionar el intermedio **IV** y fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico para obtenerlos intermedios **V**.
- e) Se hacen reaccionar el intermedio **V** con una purina mono- o di-sustituida en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y de trifenilfosfina en un disolvente orgánico para obtener finalmente un compuesto de fórmula general **I**.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



5 donde,

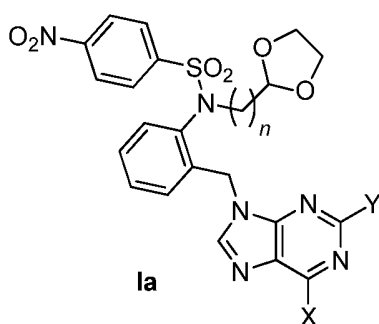
R representa un grupo fenilo mono-, di- o tri-sustituido en los que R'' se selecciona de ente los restos H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Me, 4-OMe, 3,4-diOMe, 3,5-diCl, 3,5-diMe, o bien representa al grupo 5-dimetilamino-1-naftilo;

10 R' representa un purina que está unida al grupo metilénico bencílico a través de su átomo de N-9, cuando el derivado es una fenilsulfonamida, mientras que la unión entre el heterociclo y el carbono bencílico se puede llevar a cabo a través de los átomos N-9 o N-7 de la purina, cuando el derivado es una 5-N,N-dimetilaminonaftalen-1-sulfonamida;

15 X e Y representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo seleccionado del grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, e -I;

n puede ser todos los números naturales, desde 1 hasta 4, ambos inclusive.

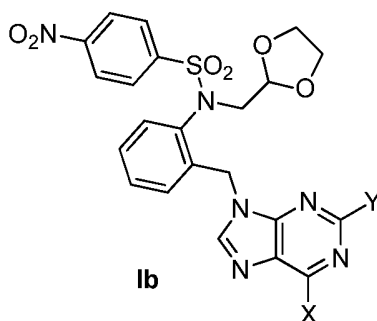
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general Ia



20

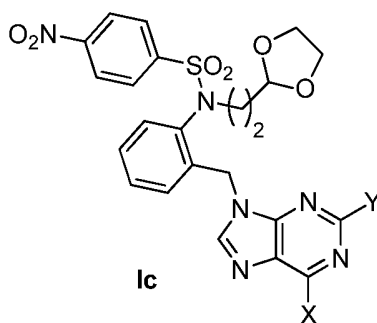
en la que X=Cl, Y= H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general **1b**



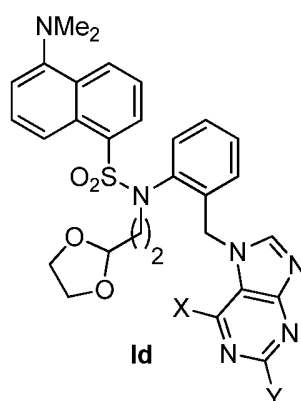
en la que X=Cl, Y=H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl.

- 5 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general **1c**.



en la que X=Cl, Y=H; X=Br, Y=H; o X=Y=Cl,

- 10 5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general **1d**.



en la que X=Cl, X=Br, Y=H, o X=Y=Cl.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con fórmula general **1e**.



21 N.º solicitud: 201430048

22 Fecha de presentación de la solicitud: 20.01.2014

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	O. CABA et al., "Anticancer activity and cDNA microarray studies of a (<i>RS</i>)-[1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-yl]-6-chloro-9H-purine and an acyclic (<i>RS</i>)-O,N-acetalic-6-chloro-7H-purine", European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol. 46, nº 9, páginas 3802-3809, ver Esquema 2.	1-24
A	M. DIAZ-GAVILAN et al., "Synthesis and reactivity of (<i>RS</i>)-6-chloro-7 or 9-(1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)-7H- or 9H-purines bearing a nitrobenzenesulfonyl group on the nitrogen atom", Tetrahedron, 2007, vol. 63, nº 24, páginas 5274-5286, ver Esquema 1, compuesto 4, Esquema 2, Tabla 1.	1-24
A	WO 2010018268 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA, UNIVERSIDAD DE JAÉN) 18.02.2010, todo el documento.	1-24
A	M. DIAZ-GAVILAN et al., "Synthesis of tetrahydrobezoxazepine acetals with electron-withdrawing groups on the nitrogen atom. Novel scaffolds endowed with anticancer activity against breast cancer cells", Tetrahedron, 2004, vol. 60, nº 50, páginas 11547-11557, ver Esquema 2, compuestos 15-17.	1-24
A	M. DIAZ-GAVILAN et al., "Anticancer activity of (1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-yl)-pyrimidines and -purines against the MCF-7 cell line: Preliminary cDNA microarray studies", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, vol. 18, nº 4, páginas 1457-1460, ver Esquema 1.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.04.2014

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D405/14 (2006.01)

C07D473/40 (2006.01)

A61K31/4188 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

C07D317/28 (2006.01)

C07C311/21 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, C07C, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, ISI-WOK, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.04.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-24	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-24	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	O. CABA et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol. 46, nº 9, páginas 3802-3809	2011
D02	M. DIAZ-GAVILAN et al., Tetrahedron, 2007, vol. 63, nº 24, páginas 5274-5286	2007
D03	WO 2010018268 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA, UNIVERSIDAD DE JAÉN)	18.02.2010
D04	M. DIAZ-GAVILAN et al., Tetrahedron, 2004, vol. 60, nº 50, páginas 11547-11557	2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención son unos compuestos de fórmula general I derivados de sulfonilánilina y/o 1-dimetilaminonaftalen-5-sulfonilánilina sustituidos con una purina opcionalmente halogenada (reivindicaciones 1-8). La invención también se refiere al procedimiento de síntesis de dichos compuestos (reivindicaciones 23-24), a una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula I (reivindicaciones 9-12) y al uso de los mismos para la elaboración de un medicamento (reivindicaciones 13-15). Por último, la invención se refiere a los intermedios de fórmulas IIb (reivindicación 16) y fórmulas generales IV y V (reivindicaciones 17-18) y sus procedimientos de obtención (reivindicaciones 19-22), los cuales se emplean en la síntesis de los compuestos de fórmula general I.

El documento D01 divulga una familia de compuestos derivados de benzoxazepina O,N-acetales cíclicos y derivados acíclicos que presentan actividad antiproliferativa frente a células de adenocarcinoma MCF-7. Estos compuestos se obtienen por reacción de condensación entre un compuesto 1-nitrobenzenosulfonil-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina y una purina mono halogenada (ver páginas 3803-3804, Esquemas 1 y 2). En particular, los compuestos acíclicos 35-37 (ver Esquema 2) se pueden considerar similares a los intermedios de fórmula IV o V de la invención pero en este caso el nitrógeno del grupo fenilsulfonilamida no está unido a un resto (1,3-dioxolan-2-il)-metilo, y también se diferencian de los compuestos de fórmula I de la invención en que el sistema de 6-cloropurina no está unido al anillo benzénico del grupo fenilsulfonilamida.

El documento D02 divulga la síntesis y actividad biológica de compuestos 6-cloro-7- ó 9-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il)-7H- ó 9H-purinas con un grupo nitrobenzenosulfonilo en el átomo de N. Como en el documento D01, la reacción entre compuestos 1-nitrobenzenosulfonil-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepinas con 6-cloropurina permite obtener derivados O,N-acetales cíclicos (compuestos 3) y acíclicos (compuestos 4 y 5) (ver esquema 1 y Tabla1). En este caso, tampoco los derivados acíclicos se corresponden con los compuestos de fórmula I o los intermedios de fórmulas IIb, IV y V de la invención.

El documento D03 se refiere a compuestos con estructura 7- ó 9-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il)-7H- ó 9H-purinas que presenta actividad antitumoral, y se divulga la preparación de los mismos mediante reacción de condensación entre un precursor 3-metoxi-1-(nitrobenzenosulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina y una purina sustituida con halógenos.

El documento D04 divulga la preparación de compuestos tetrahydrobenzoxazepina acetales con sustituyentes electroattractores en el átomo de nitrógeno. En el esquema de síntesis se utilizan los intermedios 15a,b, 16a,b y 17a,b similares a los compuestos IIb, IV y V de la invención respectivamente, pero en este caso la sustitución en el nitrógeno del grupo fenilsulfonilamida es diferente, en lugar de ser un grupo (1,3-dioxolan-2-il)-metilo es un resto 2,2-dimetoxietilo.

No se han encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 1-8 y 23-24, que se refieren a compuestos de fórmula I con los sustituyentes tal como han sido definidos para R y R' y su procedimiento de obtención, o la invención recogida en las reivindicaciones 9-12 y 13-15, que se refieren a una composición farmacéutica que contiene los compuestos I y al uso de los mismos para la fabricación de un medicamento. Tampoco se ha encontrado en los documentos D01-D04 ni en el estado de la técnica mencionado en el informe de búsqueda sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 16-22, que se refieren a los intermedios de síntesis IIb, IV, V, y sus procedimientos de obtención.

En consecuencia, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-24 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.