



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 141**

51 Int. Cl.:  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07803477 .4**  
96 Fecha de presentación : **13.09.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2066669**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Derivados de adenosina como agonistas del receptor A<sub>2A</sub>.**

30 Prioridad: **14.09.2006 EP 06120706**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.02.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Taylor, Roger John y**  
**Fairhurst, Robin Alec**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

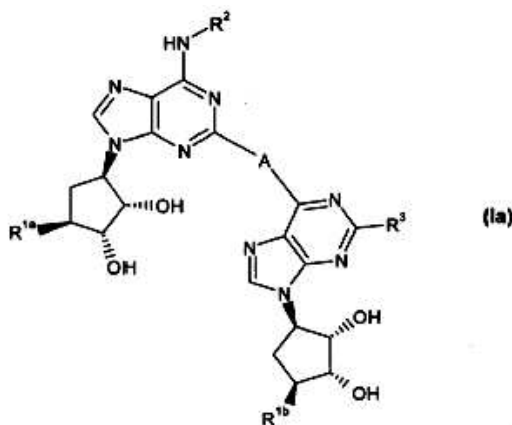
ES 2 353 141 T3

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

**DERIVADOS DE ADENOSINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR A2A****DESCRIPCIÓN**

Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

$R^1$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por oxo, O-alquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $R^{1c}$  o por alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, o

$R^1$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente de  $-NR^4R^4$ , y  $-NR^5$ -alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, halógeno arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH, Salquilo  $C_1-C_8$ , CN, halógeno, O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o O-alquilo  $C_1-C_8$ , un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  opcionalmente sustituido por O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$ , O-alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$ , O-alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_8$ , un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o arilo  $C_6-C_{14}$  opcionalmente sustituido por O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$  o alcoxicarbonilo  $C_1-C_8$ , o

$R^3$  es alquilamino  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH,  $R^{3b}$ , amino, di(alquilo  $C_1-C_8$ )amino,  $-NH-C(=O)$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NH-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NH-C(=O)$ - $NH-R^{3c}$ ,  $-NH-C(=O)$ - $NH$ -alquilo  $C_1-C_8$   $-R^{3b}$ , un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  o por arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por ariloxi  $C_6-C_{10}$ , o

2

$R^3$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por 0 a 3  $R^4$ ;

5  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ , OH-alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , amino-alquilo  $C_1-C_8$ , amino(OH)alquilo  $C_1-C_8$  o alcoxi  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por aminocarbonilo;

10  $R^{3c}$  es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que se sustituye opcionalmente por un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

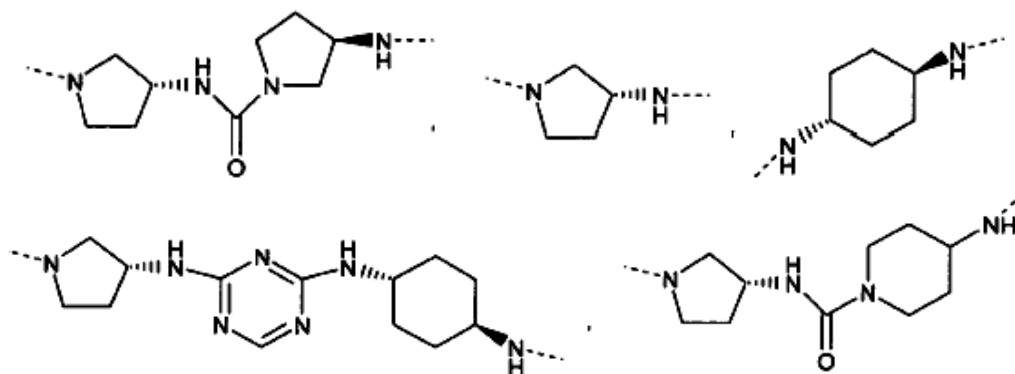
15  $R^{3d}$  son independientemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros es opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_8$ , aminocarbonilo, alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo también es opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_8$ , aminocarbonilo, alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por aminocarbonilo;

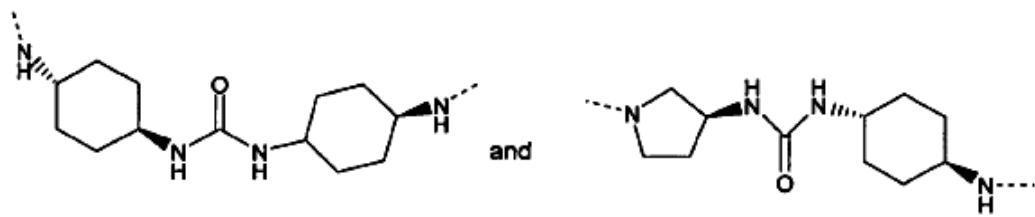
20  $R^4$  se selecciona de OH, alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, alcoxi  $C_1-C_8$ , aralquilo  $C_7-C_{14}$  opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo  $C_1-C_8$ , halógeno arilo  $C_6-C_{10}$ , o O-arilo  $C_6-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH, alquilo  $C_1-C_8$ , O-alquilo  $C_1-C_8$  o -halógeno, O-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH, alquilo  $C_1-C_8$ , O-alquilo  $C_1-C_8$  o -halógeno, y  $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$ ;

30  $R^{4f}$ ,  $R^{4h}$  son, independientemente, H, o alquilo  $C_1-C_8$ ;

$R^{4g}$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 y A se selecciona de





## Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

5 “Opcionalmente sustituido” significa que el grupo referido se puede sustituir en una o más posiciones mediante uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados posteriormente.

Halo” o “halógeno”, como se utiliza aquí, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente el halo es cloro.

“Hidroxi”, como se utiliza aquí, es OH.

10 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, como se utiliza aquí, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

“Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, o como se utiliza aquí, denota alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). Preferiblemente, el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 “Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, como se utiliza aquí, denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptilo o biciclooctilo.

20 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>amino” y “di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) amino”, como se utiliza aquí, denotan amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> como se define adelante, que puede ser el mismo o diferente.

“Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” y “alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, como se utiliza aquí, denotan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, respectivamente, como se define adelante adherido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

25 “Ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>”, como se utiliza aquí, denota un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene 6 a 10 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como fenilo; o un grupo bicíclico, tal como naftilo.

30 “Aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>”, como se utiliza aquí, denota alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como se define adelante, sustituido por ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> como se define adelante. Preferiblemente, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> es aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, tal como fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35 “Alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” y “cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, como se utiliza aquí, denotan alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> respectivamente como se define adelante adherido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> -aminocarbonilo son alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, respectivamente.

40 “Grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>”, como se utiliza aquí, denota un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, ya sea aromático o no aromático, tal como un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo; o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo, de nuevo cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Preferiblemente el grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> es un grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, especialmente fenilo, ciclohexilo o indanilo. El grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes en el anillo heterocíclico incluyen halo, ciano, OH, carboxi, amino, aminocarbonilo, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

5 “Anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre”, como se utiliza aquí, puede ser, por ejemplo, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Los anillos heterocíclicos  
10 preferidos incluyen piperazina, pirrolidina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, piperidina, pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol y azetidina. El anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros puede ser no sustituido o sustituido.

A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra forma, la palabra “comprenden”, o variaciones, tales como “comprende” o “que  
15 comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un entero fijo o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas. Como se conoce por el experto en la técnica solo las combinaciones de sustituyentes que son químicamente posibles son las realizaciones de la invención.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos descritos  
20 aquí en los Ejemplos.

Los estereoisómeros son aquellos compuestos donde hay un átomo de carbono asimétrico. Los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como mezclas diastereoméricas. La presente invención abarca ambos isómeros R y S ópticamente activos, así como también mezclas de los mismos. Se pueden separar los isómeros  
25 individuales mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía líquida de alto desempeño quiral (HPLC).

Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

Los compuestos de la invención pueden existir en ambas formas solvatadas y no solvatadas.  
30 El término “solvato” se utiliza aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

De acuerdo con la fórmula (I), R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son, independientemente, de forma adecuada un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros unido a N que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el  
35 anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por oxo, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, R<sup>1c</sup> o por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por OH. Los grupos heterocíclicos de 3 a 12 miembros son preferiblemente grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, grupos tetrazol, grupos pirrol, grupos pirazol, grupos piridina, grupos isoxazol, grupos triazol, o grupos hidantoína).  
40 Los grupos heterocíclicos de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> pueden estar unidos a N cuando sea posible. Los grupos heterocíclicos se sustituyen preferiblemente mediante por lo menos un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por OH (por ejemplo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxietilo). Estos grupos de sustitución en los grupos heterocíclicos pueden ser C o N unidos al grupo heterocíclico cuando sea posible.

De acuerdo con la fórmula (I),  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son también, independientemente, de forma adecuada -NH-alquilcarbonilo  $C_1-C_8$  o -NH-cicloalquilcarbonilo  $C_3-C_8$ . El grupo -NH-alquilcarbonilo  $C_1-C_8$  es preferiblemente un grupo acetamida o un grupo propionamida. El grupo -NH-cicloalquilcarbonilo  $C_3-C_8$  es preferiblemente un grupo amida de ácido ciclobutano carboxílico.

5 De acuerdo con la fórmula (I),  $R^2$  es de forma adecuada H, alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, halógeno o arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH o O-alquilo  $C_1-C_8$ . Cuando se sustituye, de forma adecuada el alquilo  $C_1-C_8$  se sustituye por OH, fenilo, naftaleno, o preferiblemente por dos grupos fenilo. Cuando el alquilo  $C_1-C_8$  se sustituye por dos grupos fenilo, cualquiera o ambos grupos fenilo son preferiblemente sustituidos o no sustituidos mediante por lo  
10 menos un  $OCH_3$ , un OH o un halógeno.

De acuerdo con la fórmula (I),  $R^2$  es también de forma adecuada alquilo  $C_1-C_8$  sustituido por un fenilo. Este fenilo se puede sustituir adicionalmente por un fenilo cuando este fenilo se sustituye por CN, halógeno, o alquilo  $C_1-C_8$ .

15 De acuerdo con la fórmula (I),  $R^2$  es también de forma adecuada un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  (por ejemplo, un grupo fluoreno).

De acuerdo con la fórmula (I),  $R^3$  se selecciona de forma adecuada de amino sustituido por  $R^{3c}$ ,  $-R^{3c}$ -aralquilo  $C_7-C_{14}$ , alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por  $R^{3c}$ , y un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  opcionalmente sustituido por OH, alquilo  $C_1-C_8$  o alcoxicarbonilo  $C_1-C_8$ .  $R^{3c}$  es de forma adecuada un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el  
20 anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, una pirrolidina o a pirazol) opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ , OH-alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , amino-alquilo  $C_1-C_8$ , amino(OH) alquilo  $C_1-C_8$  y alcoxi  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por aminocarbonilo. Preferiblemente el grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros se sustituye mediante por lo menos un grupo alquilo  $C_1-C_8$ .

25 De acuerdo con la fórmula (I),  $R^3$  es también independientemente de forma adecuada un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros unido a N que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este grupo heterocíclico es preferiblemente un grupo pirrolidina, pirazol, triazol, tetrazol o imidazol. El grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente por  $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$ ,  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $NHC(O)R^{20q}$  y donde  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son  
30 preferiblemente H o alquilo  $C_1-C_8$  (por ejemplo, metilo) y  $R^{4f}$  y  $R^{4h}$  son preferiblemente H.  $R^{4g}$  es preferiblemente un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros, tales como piridina.

De acuerdo con la fórmula (I),  $R^3$  es también de forma adecuada arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH, alquilo  $C_1-C_8$ , O-alquilo  $C_1-C_8$ ,  $SO_2R^{10}$  o -halógeno, donde  $R^{10}$  es de forma adecuada  $NH_2$ .

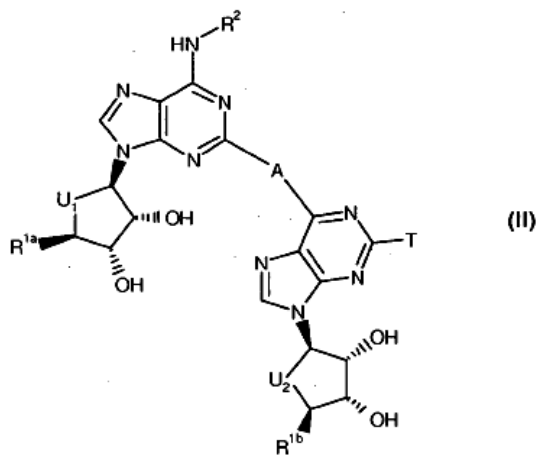
35 De acuerdo con la fórmula (I), A se selecciona de forma adecuada de  $-E-NR^{14}$ -,  $-E-NR^{14}-G-NR^{14}$ -,  $-E-NR^{14}C(O)NR^{14}-G-NR^{14}$ -,  $-E-NR^{14}C(O)G-NR^{15}$ -,  $-E-NR^{14}-G-NR^{14}-E^a$ -, E se selecciona de forma adecuada de 5 a 6 grupos heterocíclicos, tales como pirrolidina y piperidina.  $E^a$  es de forma adecuada un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$ , tal como ciclohexilo. Cada  $R^{14}$  independientemente se selecciona de forma adecuada de H y alquilo  $C_1-C_8$ , tal como metilo. G se selecciona de forma  
40 adecuada un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  opcionalmente sustituido por HO o alquilo  $C_1-C_8$  o G se selecciona de forma adecuada de 5 a 6 grupos heterocíclicos, tales como pirrolidina y piperidina. Preferiblemente el grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  es no sustituido.

SÍNTESIS

6

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



5

donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $U_1$ ,  $U_2$  son como se definieron anteriormente; y

T es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula (III)

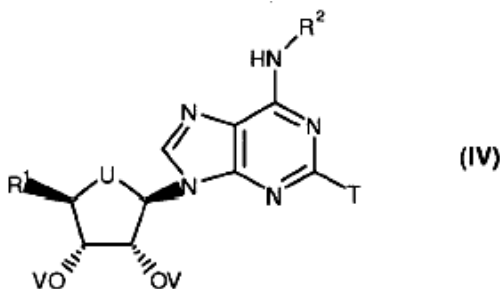


10

donde  $R^3$  es como se definió anteriormente; y

(ii) remover cualesquier grupos de protección y recuperar el compuesto resultante de la fórmula (II), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Se puede preparar el compuesto de la fórmula (II) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



15

en donde

$R^1$  es equivalente a  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$ ;

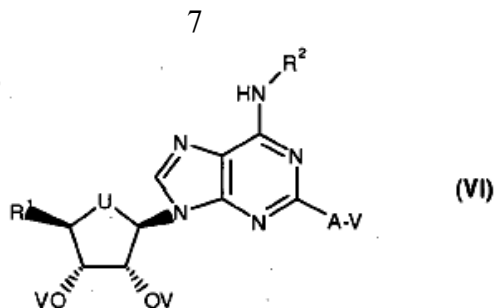
$R^2$  y U es equivalente a  $U_1$  y  $U_2$ , y son como se define en la reivindicación 1;

V es H o un grupo de protección;

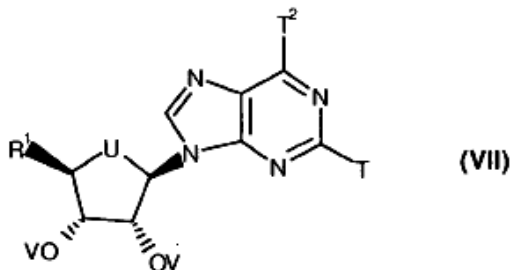
20

T es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula H-A-V, donde A es como se definió anteriormente; y

V es H o un grupo de protección para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI)



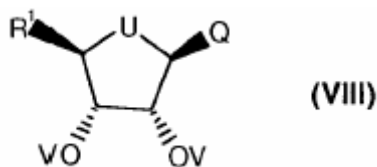
Se puede hacer reaccionar el compuesto (VI) con un compuesto de la fórmula (VII)



en donde

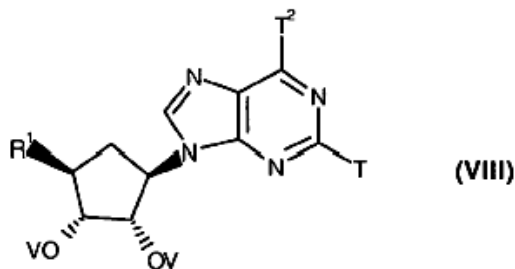
- 5     R<sup>1</sup>     es equivalente a R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>;  
        U     es equivalente a U<sub>1</sub> y U<sub>2</sub>;  
        V     se definen en la reivindicación 1; y  
        T y T<sup>2</sup> son halógeno.

10    Se puede preparar el compuesto de la fórmula (VII) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII)



en donde

- 15    R<sup>1</sup>     es equivalente a R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>;  
        U     es equivalente a U<sub>1</sub> y U<sub>2</sub>;  
        V     son como se define en la reivindicación 1; y  
        Q     representa un grupo saliente o un derivado protegido del mismo con una a 2,6-dihalopurina, por ejemplo, 2,6-dicloropurina para proporcionar un compuesto de la fórmula (VII)



20    en donde

- R<sup>1</sup>     es equivalente a R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup>;  
        U     es equivalente a U<sub>1</sub> y U<sub>2</sub>;

V se definen en la reivindicación 1; y  
T y T<sup>2</sup> son halógeno.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas adelante y en los Ejemplos. Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) de forma análoga a las preparaciones descritas en las solicitudes de patente del Solicitante PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1, y GB 0505219.6. Se pueden desarrollar las reacciones en un disolvente apropiado para los reactivos y empleando materiales adecuados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requiere un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los varios sustituyentes en los intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos de protección adecuados cuando se requiere como se entiende por un experto en la técnica, o en formas precursoras que se pueden elaborar posteriormente en sus formas finales mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. También se pueden agregar los sustituyentes en varias etapas a través de la secuencia sintética o después de terminación de la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden utilizar manipulaciones del grupo funcional utilizado comúnmente para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona a un alcohol; la conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También se pueden agregar sustituyentes utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchas obras de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas obras de referencia que dan ejemplos y referencias de la bibliografía principal de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupo funcional, así como también otras transformaciones comúnmente utilizadas en la técnica de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edición, Wiley y Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost y Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es el juicio del grupo de protección utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden escoger los grupos de protección múltiples dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos de protección se puedan remover sin la remoción de los otros grupos de protección en la misma molécula, o varios grupos de protección se puedan remover utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta de autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene and Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999). Se entiende por aquellos expertos en la técnica que solo las combinaciones de sustituyentes que son químicamente posibles son las realizaciones de la presente invención.

Se pueden convertir los compuestos de la fórmula (I) en forma libre en forma de sal, y viceversa, en una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. Se pueden recuperar los compuestos de la fórmula (I) a partir de mezclas de reacción y se pueden purificar en

una manera convencional. Se pueden obtener los isómeros, tales como estereoisómeros, en una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de los materiales de partida sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, ellos activan el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , es decir, ellos actúan como agonistas del receptor  $A_{2A}$ . Sus propiedades como agonistas  $A_{2A}$  se pueden demostrar utilizando el método descrito por Murphree et al., Mol Pharmacol, Vol. 61, pp. 455-462 (2002).

Los compuestos de los Ejemplos de adelante tienen valores  $K_i$  v por debajo de 1.0  $\mu\text{M}$  en el anterior ensayo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor  $K_i$  de 0.76  $\mu\text{M}$ .

10 En atención a su activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, adelante alternativamente denominados como “agentes de la invención”, son útiles en el tratamiento de afecciones que responden a la activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , particularmente afecciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

15 De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, que resultan, por ejemplo, en la reducción de daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades y afecciones de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales se puede aplicar la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o GOLD), que incluyen bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como también exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia de fármaco, en particular, otra terapia de fármaco inhalada. La invención también se puede aplicar al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo u origen que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, pseudomembranosa, crónica o fenoide. Enfermedades adicionales de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las que se puede aplicar la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad comúnmente ocupacional, inflamatoria de los pulmones acompañada con frecuencia por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda y ocasionada mediante inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo u origen, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

25 Otras enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las que se puede aplicar la presente invención incluyen asma de cualquier tipo u origen que incluye asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. El tratamiento del asma también se entiende como aquel que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como “lactantes con sibilancias”, una categoría de paciente establecida de preocupación médica importante y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia esta afección asmática particular se denomina como “síndrome de lactantes con sibilancias”.)

35 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará mediante frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad de las vías respiratorias mejorada. Se puede evidenciar adicionalmente mediante requerimiento reducido para otra terapia sintomática, es decir,

45

terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este ocurre, por ejemplo, anti-inflamatoria (por ejemplo, cortico-esteroide) o broncodilatadora. En beneficio profiláctico en el asma puede en particular ser evidente en sujetos proclives a “depresión matutina”. La “depresión matutina” es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y  
5 caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de cerca de las 4 a 5 am, es decir, en tiempo normal y sustancialmente distante de cualquier terapia para asma sintomática administrada previamente.

En atención a su actividad anti- inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación eosinófila, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos  
10 relacionados con eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucran infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares) que incluyen hipereosinofilia ya que esta afecta las vías respiratorias y/o pulmones así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias consecuentes o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación  
15 parasítica (en particular, metazoos) (que incluye eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg- Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción al fármaco.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata,  
20 eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, vasculitis hipersensible , urticaria, penfigoide ampollar, lupus eritematoso, pemphigus, epidermolisis ampollar adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

También se pueden utilizar los agentes de la invención para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de  
25 enfermedades y afecciones del ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz que incluyen rinitis alérgica y enfermedad inflamatoria en la cual están implicadas las reacciones autoinmunes o que tienen un componente autoinmune o de etiología, que incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso  
30 sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad del intestino autoinmune inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, la sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), conjuntivitis seca  
35 queratoconjuntivitis y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, que incluye síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos).

Adicionalmente, también se pueden utilizar los agentes de la invención para el tratamiento de  
40 fibrosis quística, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome inflamatorio del intestino, cicatrización, nefropatía diabética como se describe en la WO 05/107463, reducción de inflamación en tejido transplantado como se describe en la US 2005/182018, enfermedades inflamatorias originadas por organismos patógenos como se describe en la WO 03/086408, y afecciones cardiovasculares como se describe en la WO 03/029264.

También se pueden utilizar los agentes de la invención para evaluar la severidad de la  
45 estenosis arterial coronaria como se describe en la WO 00/078774 y son útiles en conjunto con los

agentes de formación de imagen radiactiva que forma imagen de la actividad coronaria y son útiles en la terapia adyuvante con angioplastia como se describe en la WO 00/78779.

Los agentes de la invención también son útiles en combinación con un inhibidor de proteasa para la prevención de isquemia orgánica y lesión por repercusión como se describe en la WO 05/003150, y en combinación con un antagonista de integrina para tratar agregación de plaqueta como se describe en la WO 03/090733.

Los agentes de la invención también son útiles en promover la cicatrización de heridas en células epiteliales bronquiales como se describe en AJP-Lung, Vol. 290, pp. 849-855.

Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárica, afecciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tal como glaucoma, daño isquémico en tejido/órgano a partir de reperusión y úlceras de decúbito.

La efectividad de un agente de la invención en la inhibición de afecciones inflamatorias, por ejemplo, en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de ratón o rata, de afecciones de inflamación de las vías respiratorias u otras afecciones inflamatorias por ejemplo, como se describe por Szarka et al, J Immunol Methods, Vol. 202, pp. 49-57 (1997); Renzi et al., Am Rev Respir Dis, Vol. 148, pp. 932-939 (1993); Tsuyuki et al., J Clin Invest, Vol. 86, pp. 2924-2931 (1995); Cernadas et al., Am J Respir Cell Mol Biol, Vol. 20, pp. 1-8 (1999); y Fozard et al., Eur J Pharmacol, Vol. 438, pp. 183-188 (2002).

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas o antitusígenas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar de forma separada, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco.

De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describió anteriormente con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusígena, dicho agente de la invención y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticoesteroides tales como budesonida, beclometasona dipropionato, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en la WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroides, tales como aquellos descritos en la DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas LTB4, tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquellos descritos en la US 5451700; antagonistas LTD4 tales incluyen montelukast, pranlukast,



Las sustancias de fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como también aquellas descritas en la JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6, 7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il] carbonil] amino]fenil] metil]tetrahydro-N, N-dimetil-2H-pirán-4-amino (TAK-770), y antagonistas CCR-5 descritos en la US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

De acuerdo con lo anterior se describe un método para el tratamiento de una afección sensible a la activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , por ejemplo, una afección alérgica o inflamatoria, particularmente una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad de este un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , particularmente una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva.

Se pueden administrar los agentes de la invención mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad del intestino inflamatoria.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusígeno como se describió anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo secas.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, esta preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor de hidro-fluoroalcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tal como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seca, preferiblemente contiene, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I)

que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un codisolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensoactivo.

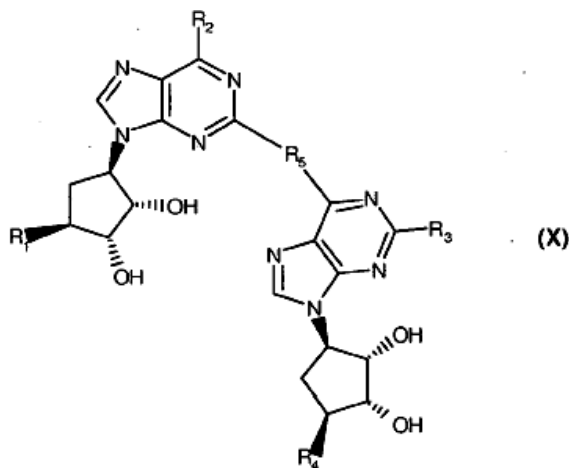
La invención incluye (A) un compuesto de la fórmula (I) en forma inhalable, por ejemplo, en una composición en aerosol u otra composición atomizable o en forma de partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable.

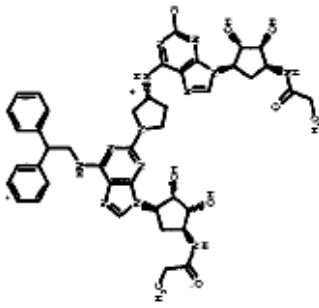

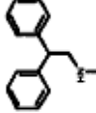


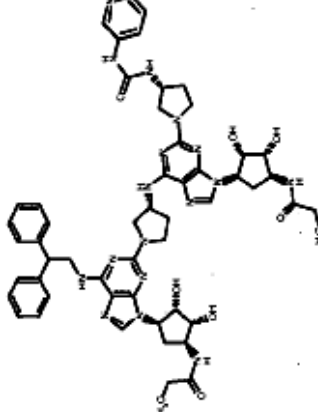

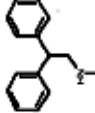
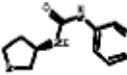


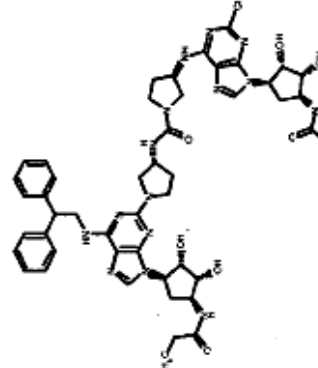

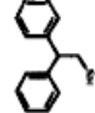

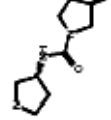
Las dosificaciones de los compuestos de la fórmula (I) empleados en la práctica de la presente invención por supuesto variarán dependiendo de, por ejemplo, en la afección particular a ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación con del orden de 0.005-10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05-100 mg.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Los compuestos de la fórmula X se muestran en la siguiente tabla. Los métodos para preparar tal un compuesto se describen adelante.



Ej.	Estructura	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1				-Cl		
2						
3				-Cl		



17  
(continuación)

R <sub>5</sub>		
R <sub>4</sub>		
R <sub>3</sub>	-Cl	
R <sub>2</sub>		
R <sub>1</sub>		
Estructura		
Ej.	7	8

Preparación del Intermedios

Las abreviaturas utilizadas son como sigue:

CDI 1,1'-Carbonildiimidazol

DCM Diclorometano

DEAD Azodicarboxilato de Dietilo

HCl Ácido Clorhídrico

LCMS Espectroscopia de Masa

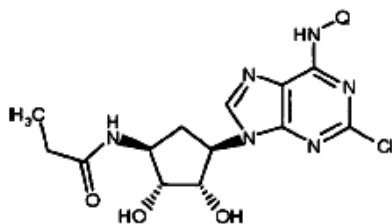
Cromatográfica Líquida

Espectroscopia

18

DIPEA Diisopropiletilamina  
 DMF Dimetilformamida  
 DMSO Sulfóxido de Dimetilo  
 EDCI 1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)  
 Carbodiimida  
 EtOAc Acetato de Etilo  
 HPLC Cromatografía Líquida de Alto  
 Desempeño  
 Los siguientes intermedios de la fórmula (A)

MeOH Metanol  
 NMP *n*-Metil Pirrolidona  
 NMO *N*-Metilmorfolina *N*-Óxido  
 TEA Trietilamina  
 TFA Ácido Trifluoroacético  
 THF Tetrahidrofurano



se muestran en la Tabla 1 adelante, su método de preparación se describe adelante.

TABLA 1

Intermedio	Q	M/s MH+
AA		521
AB		475
AC		553

5

Intermedio AA

N-{(1S,2R,3S,4R) -4- [2-Cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida

Etapaa AA1 (1S,4R) -4- (2,6-Dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enol

10 Se colocan 2,6-Dicloropurina (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R) -cis 4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (10 g, 70.40 mmol), tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (3.20 g, 3.50 mmol) y trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol) en un matraz secado en el horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (80 mL) y la mezcla de reacción se agita gentilmente durante 5 minutos. Se agrega TEA (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja

15 enfriar, se filtra y el disolvente se remueve en vacío. Se obtiene el compuesto del título después de purificación mediante cromatografía de columna flash (silice, DCM/MeOH25:1).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.30 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH<sup>+</sup>).

20 Etapaa AA2: Éster de etilo de éster de (1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enilo de ácido carbónico

Se coloca (1S,4R) -4- (2,6-Dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enol (9.5 g, 35.05 mmol) en un matraz secado en el horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (200 mL) seguido por piridina seca (5.54 g, 70.1 mmol). Se agrega clorofornato de etilo (15.21 g, 140.2 mmol) lentamente de tal manera que la temperatura no se eleve por encima de 40° C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 1 hora. El disolvente se remueve en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lava con agua (150 mL) y solución salina (150 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se remueve en vacío. Se obtiene el compuesto del título después de cristalización a partir de MeOH.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), MS (ES+) m/e 343 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AA3: Di-Boc- [(1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enil] -amina

Se colocan éster de etilo de éster de (1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enilo de ácido carbónico (2.5 g, 7.29 mmol), di-t butiliminodicarboxilato (1.74 g, 8.02 mmol), y trifenilfosfina (0.29 g, 1.09 mmol) en un matraz secado en el horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (30 ml) seguido por tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (0.33 g, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 3 horas. El disolvente se remueve en vacío y se obtiene el compuesto del título después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, EtOAc/isohehexano 4:1).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.70 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AA4: (1S,2R,3S,5R) -3-(Di-Boc-amino) -5- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopentano-1,2-diol

Una mezcla que comprende di-Boc- [(1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enil] -amina (1.30 g, 2.77 mmol) (1.49 g, 3.17 mmol), sulfonamida de metano (0.30 g, 3.17 mmol) y AD-mezcla- $\alpha$  (6.75 g, 1.5 g/mmol) en t-butanol/ agua (20 mL) de una mezcla 1:1) se trata con tetróxido de osmio (1.5 mL, 4% p/p en agua). Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se divide en partes entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra en vacío para producir el compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.35 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 504 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AA5: trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R) -3-Amino-5- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopentano-1,2-diol

Una solución de (1S,2R,3S,5R) -3-(di-Boc-amino) -5- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopentano-1,2-diol (0.55 g, 1.09 mmol) en DCM (4 mL) se trata con TFA (2 mL) y se agita a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se remueve en vacío para producir el compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) m/e 304 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AA6: N- [(1S,2R,3S,4R) -4- (2,6-Dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -propionamida

Una solución de trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R) -3-Amino-5- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopentano-1,2-diol (0.304 g, 1.0 mmol) en THF (10 mL) se trata con DIPEA (0.387 g, 3.0 mmol) seguido por cloruro de propionilo (0.093 g, 1.0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se remueve en vacío y se obtiene el compuesto del título después de

purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA). MS (ES+) m/e 360 (MH<sup>+</sup>).

Etapas AA7: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

5 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (160 mg, 0.44 mmol) se disuelve en THF (5 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega DIPEA (69 mg, 0.53 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (96 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 2 horas. El disolvente se remueve en vacío y se obtiene el compuesto del título después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA).

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH<sup>+</sup>).

También se puede preparar el intermedio AA utilizando el siguiente proceso:

15 Etapas AA/1: {2-cloro-9-[(1R, 4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina

20 Se disuelve (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (13.0 g, 27.66 mmol) en THF (250 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega DIPEA (4.28 g, 33.19 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (6.0 g, 30.43 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 18 horas. El disolvente se remueve en vacío y la mezcla de reacción se divide en partes entre diclorometano (250 mL) y HCl 0.1 M (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se remueve en vacío para dar el compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), MS (ES+) m/e 631 (MH<sup>+</sup>).

Etapas AA/2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol

30 Se prepara el compuesto del título de forma análoga a (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol al reemplazar di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina con {2-cloro-9-[(1R, 4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.60 (s, 18H).

35 Etapas AA/3: trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol

40 Se disuelve (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (10.3 g, 15.50 mmol) en DCM (50 mL). Se agrega TFA (25 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 2 horas. El disolvente se remueve en vacío para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.90 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), MS (ES+) m/e 465 (MH<sup>+</sup>).

45 Etapas AA/4: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Se colocan (1S,2R,3S,5R) -3-Amino-5- [2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol TFA (9.50 g, 16.42 mmol) y DIPEA (6.36 g, 49.27 mmol) en un matraz con THF seco (150 mL). Se agrega cloruro de propionilo (1.52 g, 16.42mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante LCMS después de 1 hora. El disolvente se remueve en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM (250 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se remueve en vacío. El sólido se recrystaliza a partir de 1,2-dicloroetano para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio AB

Trifluoroacetato de N- {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-((S) -1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

Etapa AB1: éster de terc- butilo de ácido [(1S,4R) -4-(2,6-Dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enil] -propionil- carbámico

Se prepara el compuesto del título de forma análoga a di-Boc- [(1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2- enil] -amina (al reemplazar di-t-butyliminodicarboxilato con éster de terc-butilo de ácido propionil-carbámico.

Etapa AB2: éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R)-4- (2,6-Dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxi- ciclopentil] -propionil-carbámico:

Una mezcla que comprende éster de terc- butilo de ácido [(1S,4R) -4-(2,6-Dicloro-purin- 9-il) -ciclopent-2-enil] -propionil-carbámico (6.54 g, 15.8 mmol), sulfonamida de metano (1.46 g, 15.3 mmol) y AD-mezcla- $\alpha$  (23 g, 1.5 g/mmol) en t-butanol/ agua (80 mL de una mezcla 1:1) se trata con tetróxido de osmio (3.5 mL, 4% p/p en agua). Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 72 horas, la mezcla de reacción se divide en partes entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra en vacío. El residuo resultante se tritura con metanol para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) m/e 460 (MH<sup>+</sup>).

Etapa AB3: trifluoroacetato de N- {(1S,2R,3S,4R) -4- [2-Cloro-6-((S) -1-hidroximetil-2-fenil- etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi- ciclopentil} - propionamida

Una solución que comprende éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -propionil-carbámico (0.5 g, 1.1 mmol), DIPEA (0.227 mL, 1.3 mmol), (S) -2-amino- 3-fenil-propan-1-ol (0.181 mg, 1.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se calienta a 50° C durante la noche. Se agrega HCl 0.1 M (10 mL) a la mezcla de reacción y después de agitación, la porción orgánica se separa y se trata con TFA (1 mL). Después de reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se remueve en vacío para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 475.2 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio AC

Se prepara este compuesto de forma análoga al Intermedio AB al reemplazar (S) -2-amino-3-fenil -propan-1- ol con 4,4'-(2-aminoetilideno) bisfenol (preparado de acuerdo con la preparación de Schelkun et al., Bioorg Med Chem Lett, Vol. 9, pp. 2447-2452 (1999) MS (ES+) m/e 553.2 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio B

Diclorohidrato de N- {(1S,2R,3S,4R) -4- [2-((R) -3-Amino-pirrolidin-1-il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida:

Etapa B1: éster de terc- butilo de ácido {(R) -1- [9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il} -carbámico:

Una mezcla de reacción que comprende N- {(1S,2R,3S,4R) -4- [2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (2.5 g, 4.80 mmol) y (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina (2.5 g, 13.6 mmol) en DMSO (8 mL) se calienta a 100° C durante la noche. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-20% de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) produce el compuesto del título. MS (ES+) m/e 521.4 (MH<sup>+</sup>).

Etapa B2: Diclorhidrato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-((R) -3-Amino-pirrolidin-1-il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida:

Se disuelve éster de terc- butilo de ácido {(R) -1- [9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-propioniamino- ciclopentil)-6- (2,2-difenil-etilamino) -9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il} -carbámico (ca 4.80 mmol) en HCl 1.25 M en MeOH (60 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, el disolvente se remueve en vacío para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 571.24 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio C

N- {(1S,2R,3S,4R)-4- [2-Cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -2-hidroxiacetamida

Etapa C1: Éster de {(1S,2R,3S,4R) -4- [2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil} -metilo de ácido acético

Una suspensión de diclorhidrato de (1S,2R,3S,5R) -3-amino-5- [2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (Intermedio AAI3) (250 mg, 0.46 mmol) en THF seco (10 mL) se trata con TEA (0.188 g, 1.86 mmol) seguido por acetoxiacetilcloruro (0.064 g, 0.46 mmol) y luego se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se remueve en vacío y el disolvente se divide en partes entre DCM y HCl 0.1M. La porción orgánica se separa y se lava con solución salina, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra en vacío para proporcionar el producto del título. MS (ES+)m/e 565.38 (MH<sup>+</sup>).

Etapa C2: N- {(1S,2R,3S,4R)-4- [2-Cloro-6- (2,2-difenil- etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -2-hidroxiacetamida:

A una suspensión de éster de {(1S,2R,3S,4R) -4- [2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi- ciclopentilcarbamoil} -metilo de ácido acético (0.2 g, 0.35 mmol) en MeOH (10 mL) se agrega carbonato de potasio (0.098 g, 0.7 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se remueve en vacío y el disolvente se divide en partes entre DCM y agua. La porción orgánica se separa, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra en vacío para proporcionar el producto del título. MS (ES+) m/e 522.4/ 524.5 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio D

{1- [(1S,4R) -4- (2,6-Dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enil] -1H-pirazol-4-il} -metanol

Una mezcla que comprende éster de etilo de éster de (1S,4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9-il) -ciclopent-2-enilo de ácido carbónico (Intermedio AA2) (1.00 g, 2.92 mmol), (1H-pirazol-4-il) -metanol (preparación mostrada adelante) (0.34 g, 3.50 mmol) y trifetil fosfina (0.115 g, 0.44 mmol) en THF dexoxigenado (10 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (0.13 g, 0.15 mmol) y se agita a 50° C durante 1 hora. El disolvente se remueve en vacío y el producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH/DCM (1:25) para producir el compuesto del título.

Preparación de (1H-pirazol-4-il) -metanol

Se coloca carboxilato de 4-Etilpirazol (10 g, 71.40 mmol) en un matraz secado en el horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (100 mL) seguido por la adición en forma de gotas de hidruro de aluminio litio (1 M en THF, 100 mL, 100 mmol). Una vez se completa la adición la mezcla de reacción se agita a 50° C. La reacción se muestra completa mediante RMN después de 4 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y la mezcla de reacción se apaga con agua (3.8 mL) luego 15% de hidróxido de sodio (3.8 mL) y finalmente de nuevo agua (11.4 mL). El disolvente se remueve en vacío y el sólido se coloca en un aparato Soxhlet. El THF se somete a reflujo a través del sistema durante 24 horas. El disolvente se remueve en vacío para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

Intermedio E

Éster de terc- butilo de ácido [4-((R) -3-Pirrolidin-3-ilureido) -ciclohexil] -carbámico

Etapas E1: éster de fenilo de ácido (4-terc- Butoxicarbonilamino-ciclohexil) -carbámico

Se agrega cloroformato de fenilo (1 eq.) en forma de gotas a una solución de piridina/DCM. La mezcla de reacción se enfría a 0° C y una solución de éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil) -carbámico (1 eq.) en DCM se agrega en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se divide en partes entre (0.2 M) HO (ac) y DCM. Los orgánicos se lavan con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada y solución salina. Los orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se reducen en vacío para producir el compuesto del título.

Etapas E2: éster de terc- butilo de ácido {4- [3-((R) -1-Bencil-pirrolidin-3-il) -ureido]-ciclohexil} -carbámico

Una solución de éster de fenilo de ácido (4-terc- butoxycarbonilamino-ciclohexil) -carbámico (1 eq.) y (R) -1-bencilpirrolidin- 3-ilamina (1 eq.) en MeOH se calienta utilizando radiación de microondas a 100° C durante 30 minutos. La solución resultante se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua 0.1% de HCl) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas E3: éster de terc- butilo de ácido [4-((R) -3-Pirrolidin-3-ilureido) -ciclohexil] -carbámico

A una solución de éster de terc- butilo de ácido {4- [3-((R) -1-bencil-pirrolidin-3-il) -ureido]-ciclohexil} -carbámico en etanol bajo una atmósfera inerte de argón se agrega hidróxido de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se purga con argón y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran en vacío para producir el compuesto del título.

Intermedio F

Éster de terc- butilo de ácido [(R) -1-((R) -Pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]-carbámico

Se prepara este compuesto de forma análoga al Intermedio E al reemplazar éster de terc-butilo de ácido (4-aminociclohexil) -carbámico con éster de terc-butilo de ácido (R) -pirrolidin-3-il-carbámico.

Intermedio F

También se puede preparar éster de terc- butilo de ácido [(R) -1-((R) -Pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]-carbámico utilizando el siguiente proceso

Etapas F1: éster de 4-nitro-fenilo de ácido ((R) -1-Bencil-pirrolidin-3-il) -carbámico

Se agrega cloroformato de 4-Nitro- fenilo (1 eq.) en forma de gotas a una solución de piridina/DCM (1:5) a 0° C. La mezcla de reacción se mantiene a 0° C y una solución de (R) -1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (1 eq.) en DCM se agrega en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se divide en partes entre (0.2 M) HCl (ac) y DCM. Los orgánicos se lavan con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada y solución salina. Los orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se reducen en vacío para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 342.10 (MH<sup>+</sup>).

Etapas F2: éster de terc- butilo de ácido [(R) -1-((R) -1-Bencil-pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]-carbámico

Una solución de éster de 4-nitro- fenilo de ácido ((R) -1-bencil- pirrolidin-3-il) -carbámico (1 eq.) y (3R) -(+) -3-(Boc-amino) pirrolidina en MeOH se calienta utilizando radiación de microondas a 100° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se reduce en vacío. El aceite resultante se disuelve en DCM y se agrega resina de isocianato (3 eq.) y se agita durante la noche. La resina se filtra y el DCM se remueve en vacío para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 299.21 (MH<sup>+</sup>).

Etapas F3: éster de terc- butilo de ácido [(R) -1-((R) -Pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]-carbámico

A una solución de éster de terc- butilo de ácido [(R) -1-((R) -1-bencil-pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]- carbámico en etanol bajo una atmósfera inerte de argón se agrega hidróxido de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran en vacío. El aceite marrón resultante se purifica mediante cromatografía de columna (Isolute™ Si, 2% de MeOH en DCM) produce el compuesto del título. MS (ES+) m/e 389.25 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio G

Éster de terc- butilo de ácido {4- [3-(4-Amino- ciclohexil) -ureido]-ciclohexil} -carbámico

Se prepara este compuesto de forma análoga al Intermedio E al reemplazar (R) -1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (Etapas E2) con éster de bencilo de ácido (4-amino-ciclohexil) -carbámico.

Intermedio H

Éster de terc- butilo de ácido [1-((R) -Pirrolidin-3-ilcarbamoil) -piperidin-4-il]-carbámico

Se prepara este compuesto de forma análoga al Intermedio F al reemplazar (3R) -(+) -3-(BOC-amino) pirrolidina con éster de terc- butilo de ácido Piperidin-4-il-carbámico en la etapa F2.

Intermedio I

Éster de terc- butilo de ácido {4- [4-(Pirrolidin-3-ilamino) - [1,3,5]triazin -2-ilamino]-ciclohexil} -carbámico

Etapas / 1: éster de alilo de ácido (R) -3-[4-(4-terc- Butoxicarbonilamino- ciclohexilamino) - [1,3,5]triazin-2-ilamino]- pirrolidina-1- carboxílico

Se disuelve éster de alilo de ácido (R) -3-Amino- pirrolidina-1- carboxílico (1 eq.) en DCM. La mezcla de reacción se enfría a 0° C y se agrega una solución de 2,4-dicloro- [1,3,5] triazina (1 eq.) en DCM en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se re-enfría a 0° C y se agrega una solución de éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil) -carbámico (1 eq.) en DCM en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se divide en partes entre (0.2 M) HCl (aq) y DCM. Los orgánicos se lavan con agua, NaHCO<sub>3</sub> (ac) saturado y solución salina. Los orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se reducen en vacío, para producir el compuesto del título.

Etapla /2: éster de terc- butilo de ácido {4- [4-((R) -Pirrolidin-3- ilamino)- [1,3,5] triazin-2-ilamino]- ciclohexil} -carbámico

Se puede hacer a partir del producto de la Etapa 1 siguiendo la Ref: Forns et al., Tetrahedron Lett, Vol. 44, No. 36, pp. 6907-6910 (2003). Utilizando éster de alilo de ácido (R) -3-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino- ciclohexilamino)- [1,3,5] triazin-2-ilamino]- pirrolidina- 1-carboxílico en lugar de la amina unida a resina.

Preparación de Ejemplos

Ejemplo 1N- {(1S,2R,3S,4R) -4-[2- {(R) -3- [2-Cloro-9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) - 9H-purin-6-ilamino]- pirrolidin-1-il} -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

Etapla 1: éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2-Cloro-6- {(R)-1- [9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi- 4-propioniamino-ciclopentil) -6-(2,2-difenil- etilamino) -9H-purin-2-il] -pirrolidin-3-ilamino} -purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -di-carbámico

Se suspenden (1S,2R,3S,5R) -3-(di-Boc-amino) -5- (2,6-dicloro-purin-9-il) -ciclopentano-1,2-diol (Intermedio AA4) (52 mg, 0.10 mmol) y N- {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R) -3-amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil- etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (Intermedio B) (58 mg, 0.10 mmol) en iPrOH (1 mL). Se agrega DIPEA (0.089 mL, 0.51 mmol) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 100° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y EtOAc y la porción orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se reduce en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua) proporciona el compuesto del título. (MH<sup>+</sup> 1038/1040).

Etapla 2: N- {(1S,2R,3S,4R)-4- [2- {(R) -3- [9-((1R,2S,3R,4S) -4-Amino-2,3-dihidroxi -ciclopentil) -2-cloro-9H-purin- 6-ilamino] -pirrolidin-1-il} -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida

Se disuelve éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2-Cloro-6- {(R) -1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) -6-(2,2- difenil-etilamino) -9H-purin-2-il]-pirrolidin -3-ilamino} -purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -di-carbámico (39 mg, 0.038 mmol) en MeOH (1 mL) y se agrega (4 M) HCl en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en vacío produce el compuesto del título. (MH<sup>+</sup> 838).

Etapla 3: N- {(1S,2R,3S,4R) -4- [2- {(R) -3- [2-Cloro-9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) -9H-purin- 6-ilamino]-pirrolidin-1-il} -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida

N- {(1S,2R,3S,4R) -4- [2- {(R) -3- [9-((1R,2S,3R,4S) -4-Amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil) -2-cloro-9H-purin-6-ilamino]-pirrolidin-1-il} -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (32 mg, 0.038 mmol) y TEA (0.016 mL, 0.113 mmol) se suspenden en THF (0.5 mL). Se agrega MeOH (0.5 mL) un auxiliar de solubilidad. Se agrega cloruro de ácido propiónico (0.0035 mL, 0.040 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en vacío y se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA) para producir el compuesto del título (MH<sup>+</sup> 894/895).

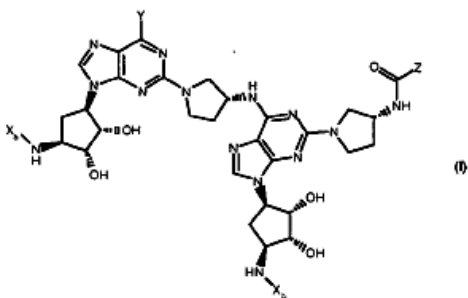
Ejemplo 2 N- {(1S,2R,3S,4R) -4-[2- {(R) -3-[2- [(R) -3-(3-Piridin-3-il-ureido) -pirrolidin-1-il] -9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) -9H-purin-6-ilamino]-pirrolidin-1-il} -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida

26

Se disuelven N- {(1S,2R,3S,4R)- 4- [2- {(R) - 3-[2-Cloro-9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino-ciclopentil) -9H-purin-6-ilamino]-pirrolidin-1-il} -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (1 eq.) y 1-piridin-3-il-3-(R) -pirrolidin-3-il-urea (3 eq.) en EtOH. La mezcla de reacción se somete a reflujo a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se reduce en vacío y se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua- 0.1% de TFA) para producir el compuesto del título.

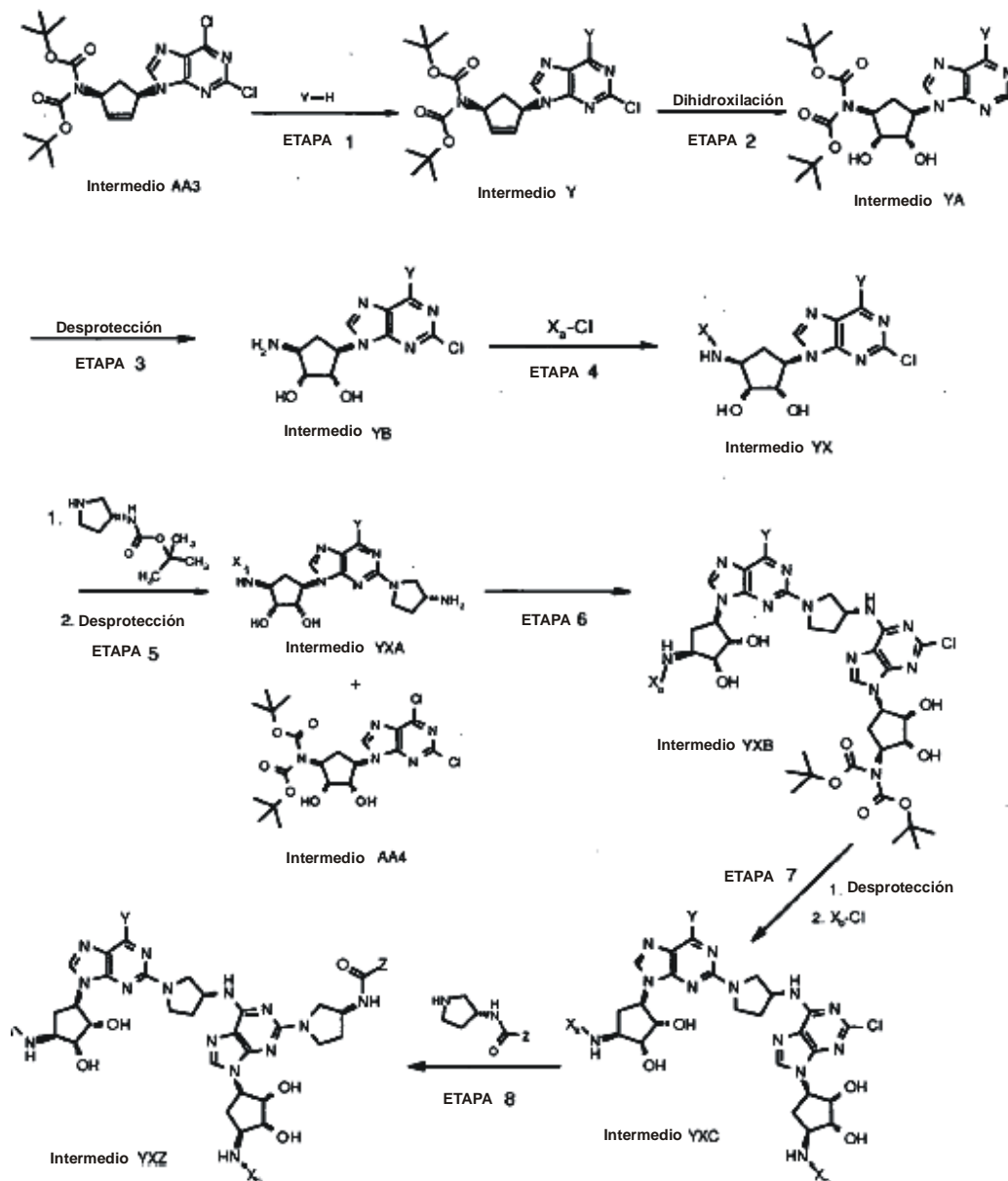
Se preparan los Ejemplos 3 a 8 individualmente mediante los siguientes métodos descritos para síntesis multiparalela.

Se preparan los ejemplos de la fórmula (I) en una secuencia multiparalela de reacciones como se describe adelante.



Esquema 1

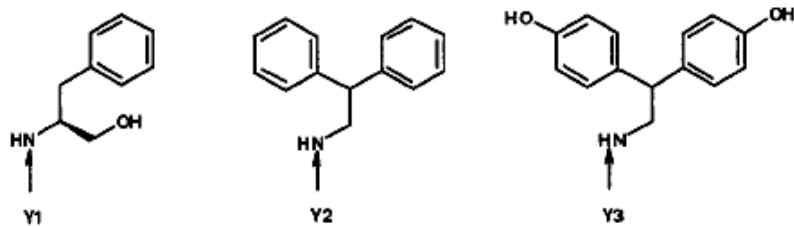
27



Etapa 1:

La reacción del Intermedio AA3, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio AA11 al reemplazar difeniletilamina con la amina apropiada, individualmente con las aminas Y-H da el Intermedio Y.

Aminas Y-H



Etapa 2:

La reacción de los Intermedios Y individualmente con ya sea el agente de dihidroxilación tetróxido de osmio o tetróxido de rutenio da los Intermedios YA

Etapas 3:

5 La reacción de los Intermedios YA, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio AAI3 da los Intermedios YB.

Etapas 4:

La reacción de los Intermedios YB con el cloruro de ácido apropiado, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación de ya sea el Intermedio AAI4 (con cloruro de propionilo) o Intermedio C (con acetoxiacetilcloruro) da los Intermedios YX.

10 Intermedios YX

Donde  $X_a = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$ ,  $\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{C(O)-}$

Etapas 5:

15 La reacción de los Intermedios YX con (3R) -(+) -(3-Boc-amino)pirrolidina seguido por desprotección en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B da los Intermedios YXA

Etapas 6 y 7:

La reacción de los Intermedios YXA, en una forma análoga a aquella utilizada para preparar el Ejemplo 1, individualmente utilizando los cloruros de ácido apropiados en la Etapa 3 proporciona los Intermedios YXC.

20 Intermedios YXC

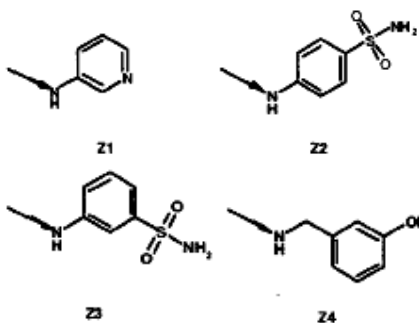
Donde  $X_b = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$ ,  $\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{C(O)-}$

Etapas 8:

25 Se hacen reaccionar los Intermedios YXC en etanol a reflujo, o en DMSO a 90-110° C, durante 18 a 24 horas individualmente con un exceso de 3 veces del Intermedio apropiado Z. Los ejemplos o Fórmula (I) se aíslan después de purificación mediante cromatografía de fase inversa directa de masa.

Intermedio Z

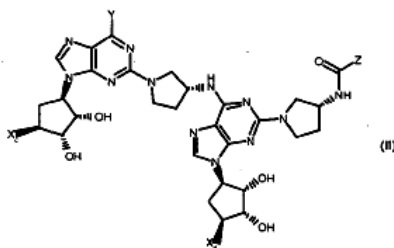
Donde Z=



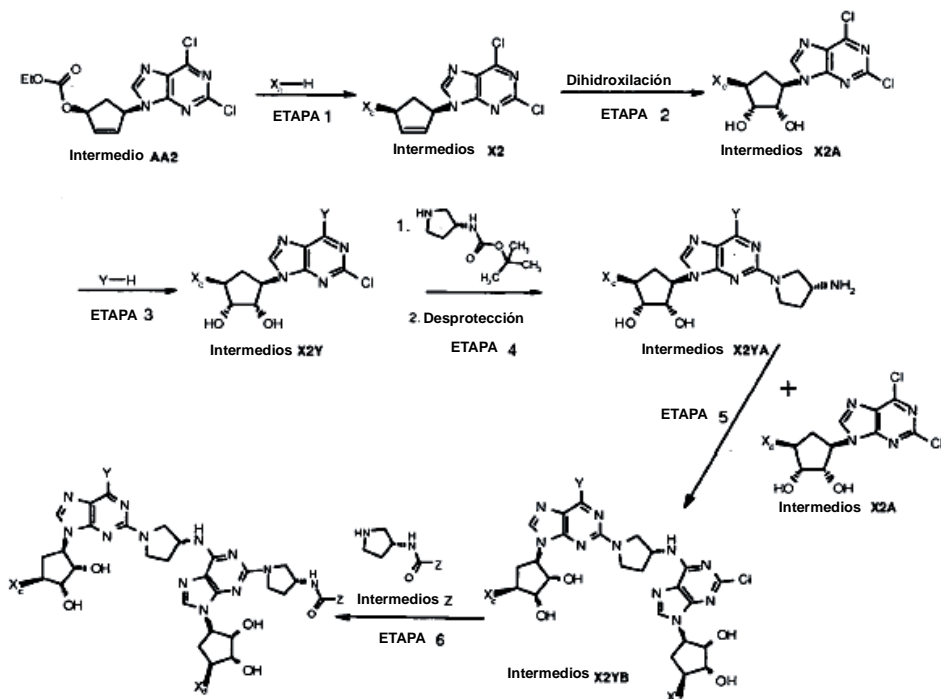
30

Se pueden preparar los Ejemplos de la fórmula (II) como se describe adelante en el Esquema

2:



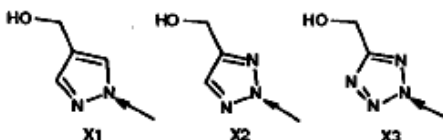
Esquema 2



Etapa 1:

- 5 La reacción del Intermedio AA2, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio D, al reemplazar (1H-pirazol-4-il) -metanol con el heterociclo apropiado, individualmente con los heterociclos  $X_c$ -H da los Intermedios X2.

Heterociclos  $X_c$ -H



Se preparan los heterociclos X-H como sigue:

- 10
- X1 la preparación se describe con Intermedio D.
  - X2-X3 se preparan siguiendo los procedimientos de la bibliografía.

Etapa 2:

La reacción de los Intermedios X2, individualmente con ya sea el agente de dihidroxilación tetróxido de osmio o tetróxido de rutenio da los Intermedios X2A

- 15 Etapa 3:

La reacción de los Intermedios X2A, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio AB, Etapa AB3 al reemplazar (S) -2-amino-3-fenil- propan-1-ol con la amina apropiada, individualmente con las aminas Y-H da los Intermedios X2Y.

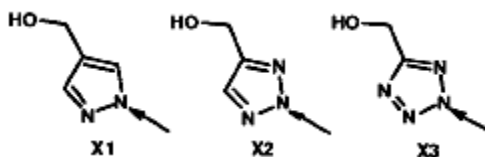
Etapa 4:

- 20 Se hacen reaccionar los Intermedios X2Y con (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina seguido por desprotección en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B da los Intermedios Y2XA

Etapa 5:

La reacción de los Intermedios Y2XA en una forma análoga a aquella utilizada para preparar éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2-cloro- 6- {(R) -1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- propioniamino- ciclopentil) -6-(2,2- difenil- etilamino) - 9H-purin-2- il] -pirrolidin-3-ilamino) - purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -di-carbámico (Ejemplo 1, Etapa 1), individualmente utilizando el Intermedio X2A correspondiente proporciona el Intermedio X2YB.

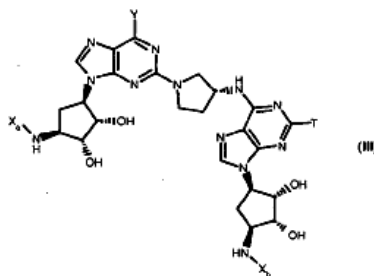
Donde X<sub>d</sub> se selecciona de



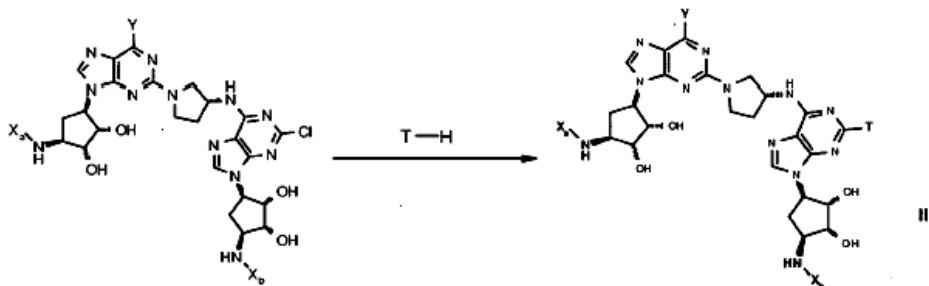
Etapa 6:

Se hace reaccionar el Intermedio X2YB en etanol a reflujo, o en DMSO a 90 a 110° C, durante 18-24 horas individualmente con un exceso de 3 veces del Intermedio apropiado Z (como se describió previamente). Los ejemplos de la fórmula (III) se aíslan después de purificación mediante cromatografía de fase inversa directa de masa.

Se preparan los Ejemplos de la fórmula (III) como se describe adelante.

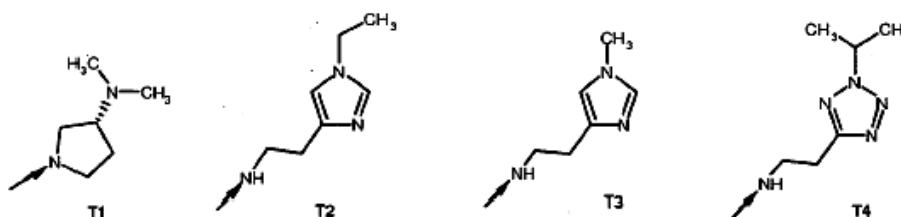


Esquema 3

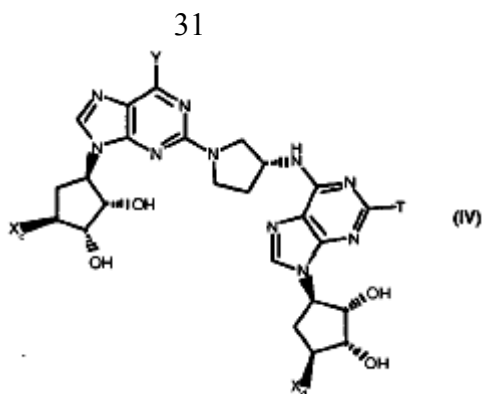


Se hacen reaccionar los Intermedios YXC en acetonitrilo/N-metil- pirrolidona en la presencia de yoduro de sodio, trietilamina, individualmente con las aminas T-H. El calentamiento con radiación de microondas a temperaturas de 120-220° C da la serie de Ejemplos de la fórmula (III).

Aminas T-H

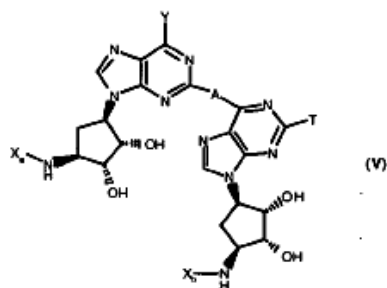


Se preparan los Ejemplos de la fórmula (IV) como se describe adelante.



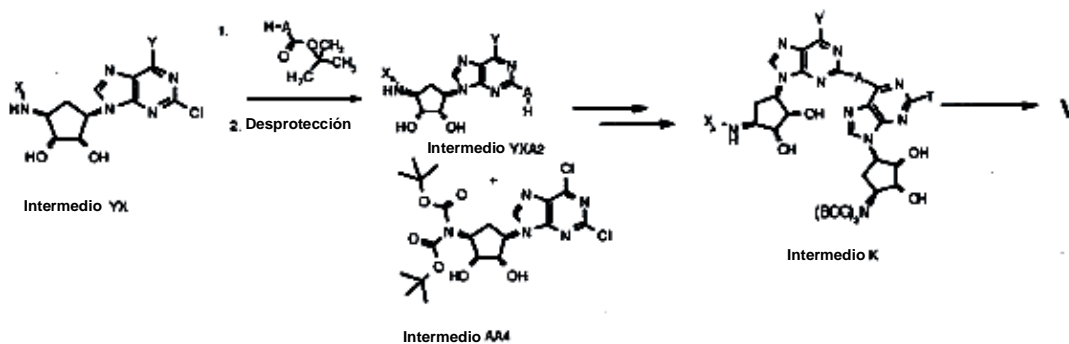
Estos ejemplos se preparan a partir de los Intermedios X2YB en una forma análoga a aquella utilizada para preparar los Ejemplos de la fórmula (III).

Se preparan los Ejemplos de la fórmula (V) como se describe adelante.



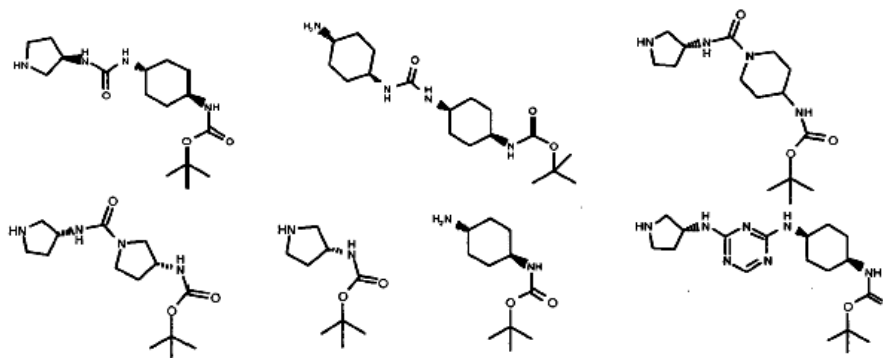
5

Esquema 4:



Estos ejemplos se preparan a partir de los Intermedios YXA2 de forma análoga a los ejemplos de la fórmula (III). Los Intermedios YXA2 se preparan a partir de los Intermedios YX en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B al reemplazar (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina con la Boc-amina protegida (Boc) -A-H adecuada.

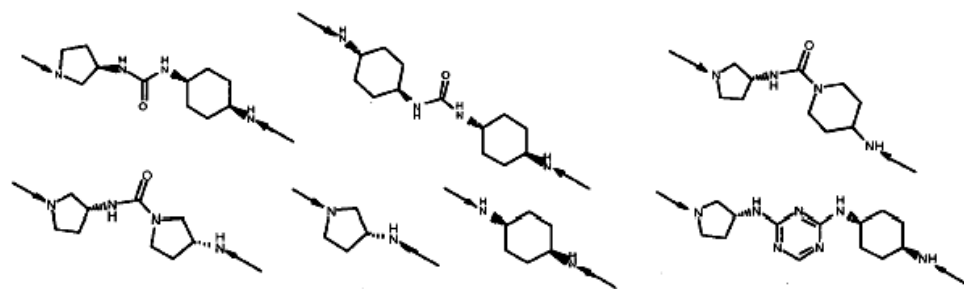
Boc- amina protegida (Boc) -A-H:



10

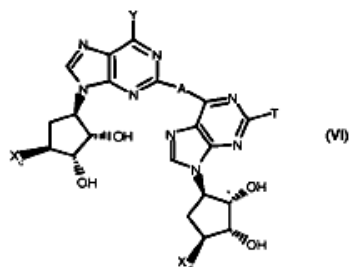
32

Ligadores A resultantes:



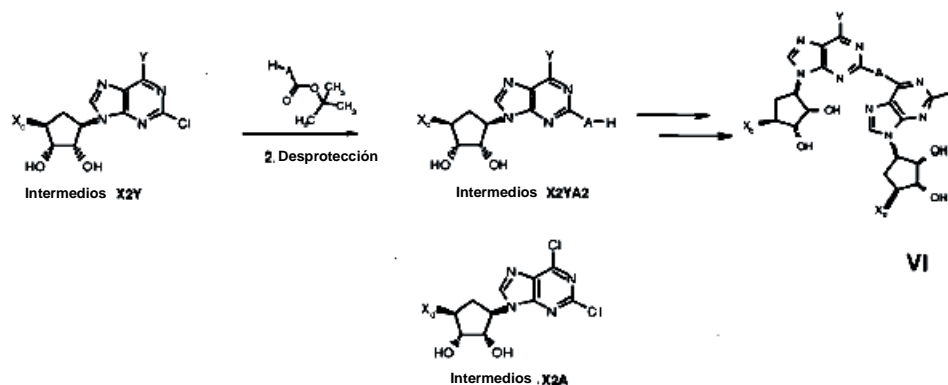
Se convierte el Intermedio K al Ejemplo V en una forma análoga al Ejemplo I.

Se preparan los Ejemplos de la fórmula (VI) como se describe adelante.



5

Esquema 5:

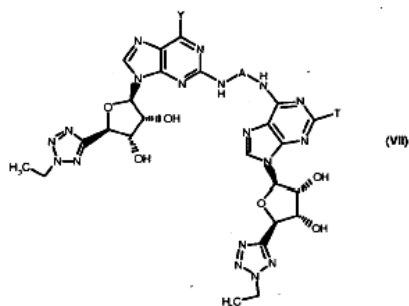


10

Se preparan estos ejemplos a partir de los Intermedios X2YA2 de forma análoga a ejemplos de la fórmula (III). Los Intermedios X2YA2 se preparan a partir de los Intermedios X2Y en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B al reemplazar (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina con la Boc-amina protegida (Boc) -A-H apropiada.

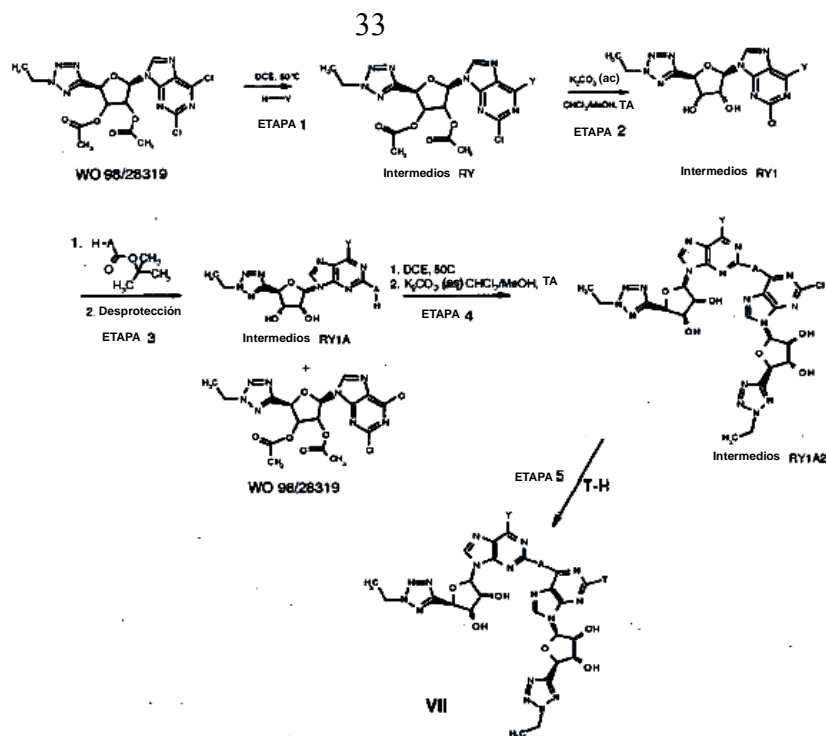
Ejemplos de Ribosa

Se preparan los ejemplos de la fórmula (VII) como se describe adelante.



15

Esquema 6



Etapa 1:

La reacción de éster de (2R, 5R) -4-acetoxi-2- (2,6-dicloro -purin-9-il) -5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il) -tetrahydrofuran- 3-ilo de ácido acético (WO 98/28319) en DCE a 50° C con la amina apropiada Y-H en la presencia de DIPEA proporciona Intermedios RY.

Etapa 2:

Se desprotegen los Intermedios RY utilizando carbonato de potasio en MeOH/cloroformo a temperatura ambiente para producir Intermedios RY1.

Etapa 3:

La reacción de los Intermedios RY1 individualmente con la Boc-amina protegida (Boc) -A-H apropiada seguido por desprotección en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B da los Intermedios RY1A.

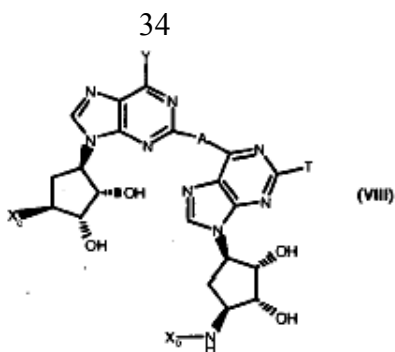
Etapa 4:

La reacción de los Intermedios RY1A individualmente con éster de (2R, 5R) -4-acetoxi-2- (2,6-dicloro-purin-9-il) -5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il) -tetrahydro-furan-3-il de ácido acético (WO 98/28319) utilizando condiciones análogas a aquellas descritas en las Etapas 1 y 2 proporciona los Intermedios RY1A2.

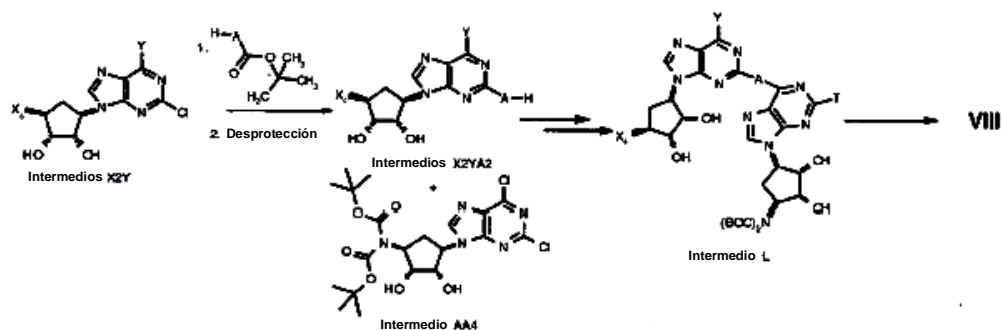
Etapa 5:

Se hacen reaccionar los Intermedios RY1A2 en acetonitrilo/ N-metil- pirrolidona en la presencia de yoduro de sodio, trietilamina, individualmente con las aminas T-H. El calentamiento con radiación de microondas a temperaturas de 120-220° C da la serie de los Ejemplos de la fórmula (VII).

Se preparan los ejemplos de la fórmula (VIII) como se describe adelante.

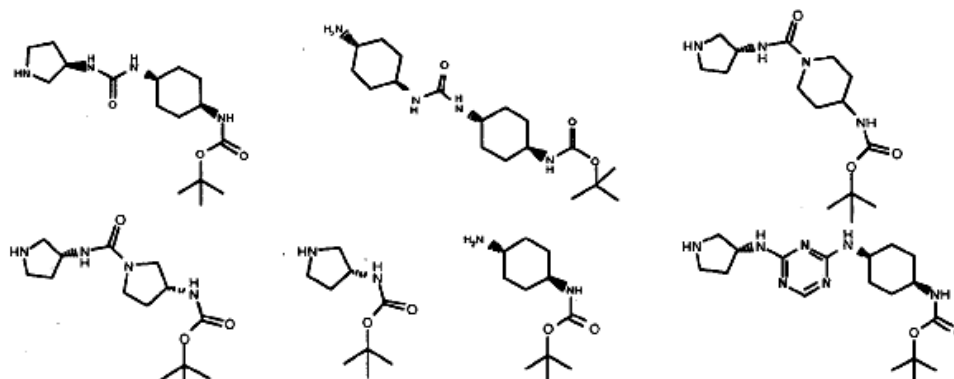


Esquema 4:



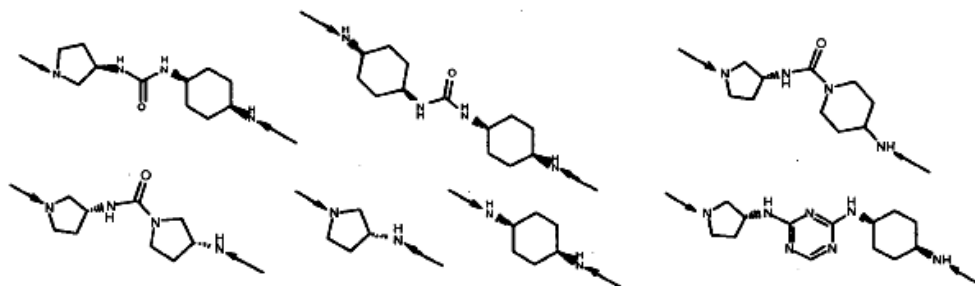
5 Se preparan estos ejemplos a partir de los Intermedios X2YA2 de forma análoga a los ejemplos de la fórmula (III). Los Intermedios X2YA2 se preparan a partir de los Intermedios X2Y en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B al reemplazar (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina con la Boc-amina protegida (Boc) -A-H apropiada.

Boc-amina protegida (Boc) -A-H:



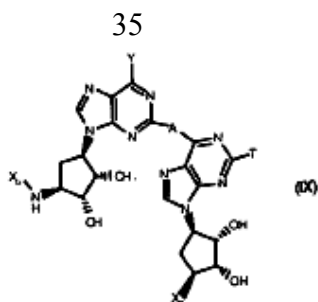
10

Ligadores A Resultantes:

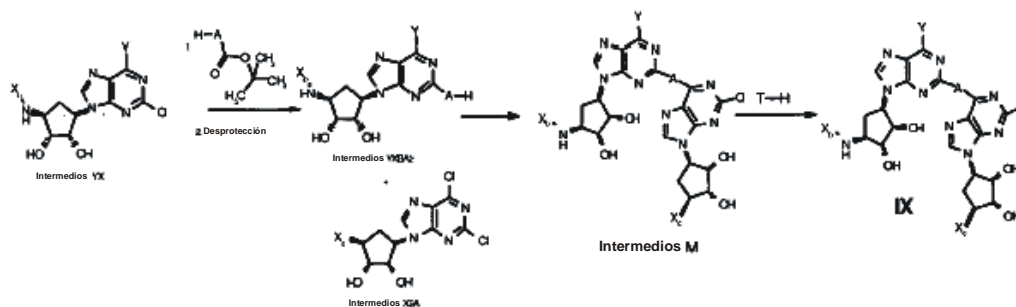


Se convierte el Intermedio L al Ejemplo VIII en una forma análoga al Ejemplo I.

Se preparan los ejemplos de la fórmula (IX) como se describe adelante.



Esquema 5



Se preparan estos ejemplos como sigue:

5                    Etapa 1: Se preparan los Intermedios YXBA2 a partir de los Intermedios YX en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio B al reemplazar (3R) -(+) -(3-Boc-amino) pirrolidina con la Boc-amina protegida (Boc) -A-H apropiada.

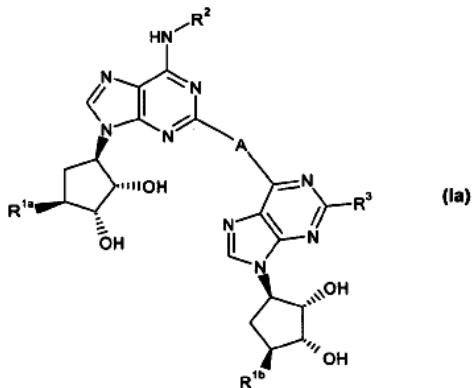
10                   Etapa 2: La reacción de los Intermedios YXBA2 en una forma análoga a aquella utilizada para preparar éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2- cloro-6- {(R) -1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-propioniamino- ciclopentil)-6- (2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-ilamino} -purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -di-carbámico (Ejemplo 1, Etapa 1), individualmente utilizando el Intermedio X2A correspondiente proporciona los Intermedios M.

15                   Etapa 3: Se hacen reaccionar los Intermedios M en acetonitrilo/ N-metil-pirrolidona en la presencia de yoduro de sodio, trietilamina, individualmente con las aminas T-H. El calentamiento con radiación de microondas a temperaturas de 120-220° C da la serie de los Ejemplos de la fórmula (IX).

La Boc-amina protegida (Boc) -A-H, ligadores A resultantes y aminas T-H son como se describió previamente.

36  
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (Ia), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



5

en donde

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por oxo, O-alquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $R^{1c}$  o por alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, o

10

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente de  $-NR^4R^4$ , y  $-NR^5$ -alquilcarbonilo  $C_1-C_8$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH, halógeno arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por OH, Salquilo  $C_1-C_8$ , CN, halógeno, O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o O-alquilo  $C_1-C_8$ , un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  opcionalmente sustituido por O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$ , O- alquilo  $C_1-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$ , O-alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_8$ , un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o arilo  $C_6-C_{14}$  opcionalmente sustituido por O-aralquilo  $C_7-C_{14}$ , o

15

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$  o alcoxycarbonilo  $C_1-C_8$ , o

25

$R^3$  es alquilamino  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido por OH,  $R^{3b}$ , amino, di(alquilo  $C_1-C_8$ )amino,  $-NH-C(=O)-$ alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NH-SO_2$ -alquilo  $C_1-C_8$ ,  $-NH-C(=O)-NH-R^{3c}$ ,  $-NH-C(=O)-NH$ -alquilo  $C_1-C_8$   $-R^{3b}$ , un grupo carbocíclico  $C_3-C_{15}$  o por arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido por ariloxi  $C_6-C_{10}$ , o

$R^3$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, ese grupo se sustituye opcionalmente por 0 a  $3R^4$ ;

30

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH,

35

carboxi, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, OH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, amino- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, amino(OH) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo;

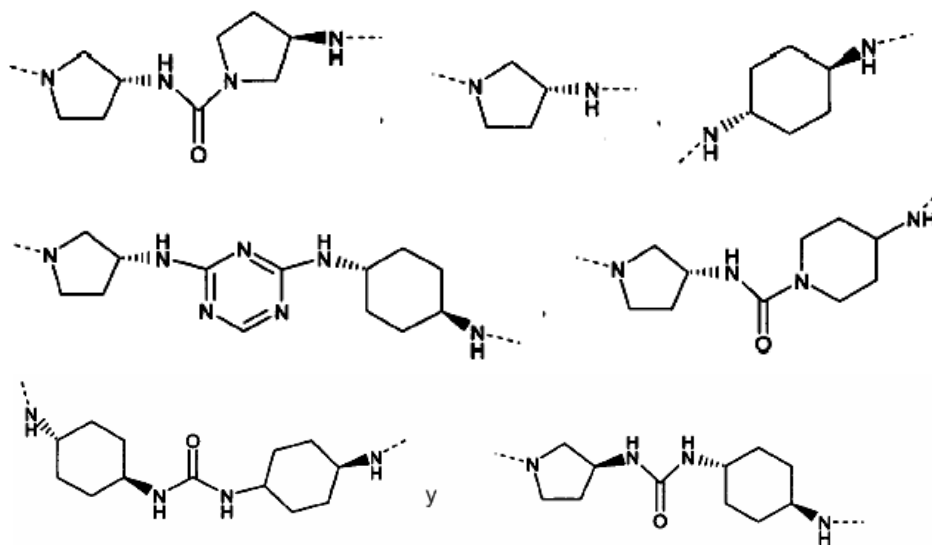
5 R<sup>3c</sup> es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que se sustituye opcionalmente por un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; R<sup>3d</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que  
10 contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros es opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo también se sustituye opcionalmente por halo, ciano, oxo, OH, carboxi, amino,  
15 nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por aminocarbonilo;

R<sup>4</sup> se selecciona de OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido por OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido por OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, y NR<sup>4f</sup>C(O)NR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>;

R<sup>4f</sup>, R<sup>4h</sup> son, independientemente, H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

25 R<sup>4g</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;  
y

A se selecciona de



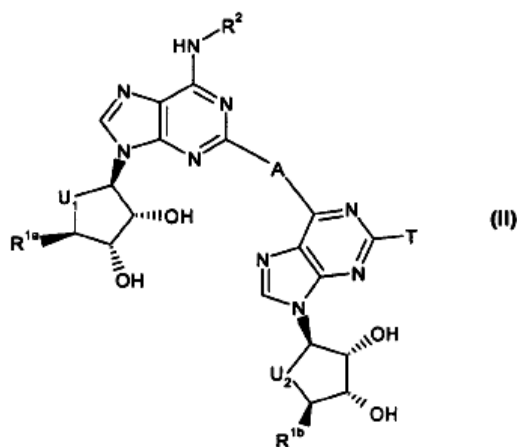
30

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como un producto farmacéutico.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica o antitusígena, dicho

compuesto y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica.

4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
5. Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva.
6. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



donde

- 15  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $U_1$ ,  $U_2$  son como se definieron anteriormente; y  
T es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula



donde  $R^3$  es como se define en la Reivindicación 1; y

- 20 (ii) remover cualesquier grupos de protección y recuperar el compuesto resultante de la fórmula (II) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.