

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609198-9 A2**

(22) Data de Depósito: 13/03/2006

(43) Data da Publicação: 02/03/2010
(RPI 2043)



(51) *Int.Cl.:*

C07H 19/167 (2010.01)
C07D 473/16 (2010.01)
C07D 473/00 (2010.01)
A61K 31/7076 (2010.01)
A61P 9/00 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE ADENOZINA TENDO ATIVIDADE DE RECEPTOR A2A**

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2005 GB 05 05219.6

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

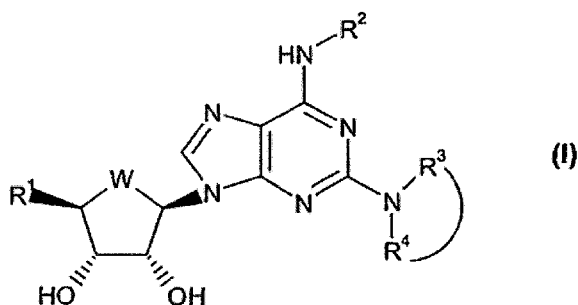
(72) Inventor(es): ROBIN ALEC FAIRHURST, ROGER JOHN TAYLOR

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006002281 de 13/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/097260 de 21/09/2006

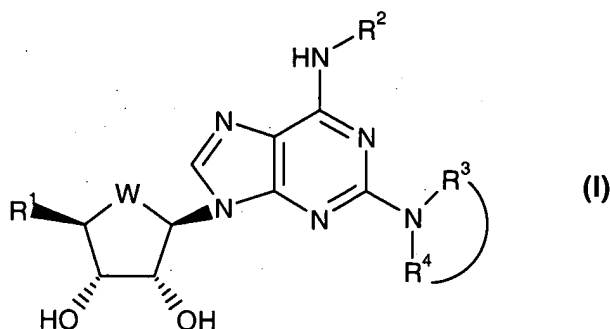
(57) Resumo: DERIVADOS DE ADENOZINA TENDO ATIVIDADE DE RECEPTOR A2A. A presente invenção refere-se a compostos de (I) ou estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, onde W, R¹, R², R³ e R⁴ possuem os significados como indicado na especificação, que são úteis para tratar condições mediadas pela ativação do receptor A_{2A} adenosina, especialmente doenças das vias aéreas obstrutivas ou inf lamatórias. As composições farmacêuticas que contêm os compostos e um processo para preparar os compostos são também descritas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE ADENOSINA TENDO ATIVIDADE DE RECEPTOR A2A**".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sua preparação e emprego como farmacêuticos.

5 Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos da fórmula (I)



ou estereoisômeros ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes, em que

W é selecionado de CH₂ e O;

10 R¹ é selecionado de CH₂OH, CH₂-O-C₁-C₈-alquila, C(O)-O-C₁-C₈-alquila, C(O)NH₂, C(O)-NH-C₁-C₈-alquila e um anel heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquila;

15 R² é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila opcionalmente substituído por hidróxi ou C₆-C₁₀-arila;

R³ e R⁴, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o átomo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente
20 pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por O-3R⁵;

R⁵ é selecionado de OH, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alcóxi, C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituída com OH, O-C₁-C₈-alquila, halogênio C₆-C₁₀-arila, ou O-C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₆-C₁₀-arila
25 arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou -halogênio, O-C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila,

O-C₁-C₈-alquila ou -halogênio, NR^{5a}R^{5b}, NHC(O)R^{5c}, NHS(O)₂R^{5d}, NHS(O)₂R^{5e}, NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}, NR⁵ⁱC(O)OR^{5j}, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, COOR^{5k}, C(O)R^{5l} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de
 5 anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por COOR^{5m};

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, R^{5h} e R⁵ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{5d}, R^{5e}, R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, C₁-C₈-alquila ou um
 10 grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por O-3R⁶;

R^{5k} é H, C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado
 15 do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5l} é C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila, NHR⁷ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5m} é H, C₁-C₈-alquila ou C₇-C₁₄-aralquila;

R⁶ é selecionado de OH, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por OH, C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituída com OH, O-C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila, ou O-C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou -halogênio, O-C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila
 20 ou -halogênio, NR^{6a}R^{6b}, NHC(O)R^{6c}, NHS(O)₂R^{6d}, NHS(O)₂R^{6e}, NR^{6f}C(O)NR^{6g}R^{6h}, NR⁶ⁱC(O)OR^{6j}, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, COOR^{6k}, C(O)R^{6l}, C(O)NHR^{6m} e um grupo heterocíclico de 3-10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por O-3R⁸;
 25
 30

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6f}, R^{6h} e R⁶ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{6d} , R^{6e} , R^{6g} , R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C_1 - C_8 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^9$;

5 R^{6k} é H, C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

10 R^{6l} é C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{10}$;

R^7 é $COOR^{7a}$ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{7b}$; e

15 R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 e R^{10} são selecionados de H, C_1 - C_8 -alquila e C_7 - C_{14} -aralquila.

Os termos empregados na especificação possuem os seguintes significados:

20 "Opcionalmente substituído" significa o grupo referido como possa ser substituído em uma ou mais posições por qualquer ou qualquer combinação dos radicais listados posteriormente.

"Halo" ou "halogênio", como empregado aqui, pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferivelmente halo é cloro.

25 " C_1 - C_8 -Alquila", como empregado aqui, denota alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 1-8 átomos de carbono. Preferivelmente C_1 - C_8 -alquila é C_1 - C_4 -alquila.

" C_1 - C_8 -Alcóxi", como empregado aqui, denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo de 1-8 átomos de carbono. Preferivelmente, C_1 - C_8 -alcóxi é C_1 - C_4 -alcóxi.

30 " C_3 - C_8 -Cicloalquila", como empregado aqui, denota cicloalquila tendo 3-8 átomos de carbono de anel, por exemplo, um grupo monocíclico, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooc-

tila, qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou mais, geralmente um ou dois, grupos C_1 - C_4 -alquila; ou um grupo bicíclico, tal como bicicloheptila ou biciclooctila. Preferivelmente, C_3 - C_8 -cicloalquila é C_3 - C_6 -cicloalquila.

" C_1 - C_8 -Alquilamino" e " $di(C_1$ - C_8 -alquil)amino", como empregado aqui, denota amina substituída respectivamente por um ou dois grupos C_1 - C_8 -alquila como anteriormente definido, que podem ser iguais ou diferentes. Preferivelmente, C_1 - C_8 -alquilamino e $di(C_1$ - C_8 -alquil)amino são respectivamente C_1 - C_4 -alquilamino e $di(C_1$ - C_4 -alquil)amino.

" C_1 - C_8 -Alquilcarbonila" e " C_1 - C_8 -alcoxicarbonila", como empregado aqui, denota C_1 - C_8 -alquila ou C_1 - C_8 -alcóxi, respectivamente, como anteriormente definido ligado por um átomo de carbono a um grupo de carbonila.

Preferivelmente, C_1 - C_8 -alquilcarbonila e C_1 - C_8 -alcoxicarbonila são C_1 - C_4 -alquilcarbonila e C_1 - C_4 -alcoxicarbonila, respectivamente.

" C_3 - C_8 -Cicloalquilcarbonila", como empregado aqui, denota C_3 - C_8 -cicloalquila, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo de carbonila. Preferivelmente, C_3 - C_8 -cicloalquilcarbonila é C_3 - C_5 -cicloalquilcarbonila.

" C_3 - C_8 -Cicloalquilamino", como empregado aqui, denota C_3 - C_8 -cicloalquila, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono ao átomo de nitrogênio de um grupo amina. Preferivelmente, C_3 - C_8 -cicloalquilamino é C_3 - C_5 -cicloalquilamino.

" C_6 - C_{10} -Arila", como empregado aqui, denota um grupo aromático carbocíclico monovalente que contém 6-10 átomos de carbono e que pode ser, por exemplo, um grupo monocíclico, tal como fenila; ou um grupo bicíclico, tal como naftila. Preferivelmente, C_6 - C_{10} -arila é C_6 - C_8 -arila, especialmente fenila.

" C_7 - C_{14} -Aralquila", como empregado aqui, denota alquila, por exemplo, C_1 - C_4 -alquila, como anteriormente definido, substituída por C_6 - C_{10} -arila como anteriormente definido. Preferivelmente, C_7 - C_{14} -aralquila é C_7 - C_{10} -aralquila, tal como fenil- C_1 - C_4 -alquila.

" C_1 - C_8 -Alquilaminocarbonila" e " C_3 - C_8 -cicloalquilaminocarbonila",

como empregado aqui, denota C_1 - C_8 -alquilamino e C_3 - C_8 -cicloalquilamino, respectivamente, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo de carbonila. Preferivelmente, C_1 - C_8 -alquilaminocarbonila e C_3 - C_8 -cicloalquil-aminocarbonila são C_1 - C_4 -alquilaminocarbonila e C_3 - C_8 -cicloalquilaminocarbonila, respectivamente.

" C_6 - C_{10} -Arilcarbonila" e " C_7 - C_{14} -arilquilcarbonila", como empregado aqui, denota C_6 - C_{10} -arila e C_7 - C_{14} -arilquila, respectivamente, como anteriormente definido, ligado por um átomo de carbono a um grupo de carbonila. Preferivelmente, C_6 - C_{10} -arilcarbonila e C_7 - C_{14} -arilquilcarbonila são C_6 - C_8 -arilcarbonila e C_7 - C_{10} -arilquilcarbonila, respectivamente.

" C_3 - C_{15} -grupo carbocíclico", como empregado aqui, denota um grupo carbocíclico tendo 3-15 átomos de carbono de anel, por exemplo, um grupo monocíclico, aromático ou não aromático, tal como ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, ciclooctila ou fenila; ou um grupo bicíclico, tal como biciclooctila, biciclodecila, indanila ou indenila, novamente qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou mais, geralmente um ou dois, grupos C_1 - C_4 -alquila. Preferivelmente o grupo C_3 - C_{15} -carbocíclico é um grupo C_5 - C_{10} -carbocíclico, especialmente fenila, cicloexila ou indanila. O grupo C_5 - C_{15} -carbocíclico pode ser não substituído ou substituído. Os substituintes preferidos no anel heterocíclico incluem halo, ciano, hidróxi, carbóxi, amina, aminocarbonila, nitro, C_1 - C_{10} -alquila, C_1 - C_{10} -alcóxi e C_3 - C_{10} -cicloalquila, especialmente amina.

"Anel heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre", como empregado aqui, pode ser, por exemplo, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, triazina, oxazina ou tiazol. Os anéis heterocíclicos preferidos incluem piperazina, pirrolidina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, piridina, piperidina, pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol e azetidina. O anel heterocíclico de 3 a 10 membros pode ser não substituído ou substituído. Os substituintes pre-

feridos incluem halo, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-haloalquila, amino-C₁-C₈-alquila, amino(hidróxi)C₁-C₈-alquila e C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituídos por aminocarbonila. Os substituintes especialmente preferidos incluem halo,
 5 oxo, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquilcarbonila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-haloalquila, amino-C₁-C₄-alquila e amino(hidróxi)C₁-C₄-alquila.

Por toda esta especificação e nas reivindicações que seguem, a não ser que o contexto requeira de outra maneira, a palavra "compreender", ou variações, tal como "compreende" ou "compreendendo", será entendido
 10 implicar a inclusão de um número inteiro estabelecido ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas, porém não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Os compostos preferidos da fórmula (I) ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes,
 15 em que

W é selecionado de CH₂ e O;

R¹ é selecionado de CH₂OH, C(O)-NH-C₁-C₈-alquila e um anel heterocíclico de 3 ou 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre op-
 20 cionalmente substituído por C₁-C₈-alquila;

R² é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por C₆-C₁₀-arila;

R³ e R⁴, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o áto-
 25 mo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por O-3R⁵;

R⁵ é selecionado de OH, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por OH, ou C₁-C₈-alcóxi, C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituída com
 30 OH, O-C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila, ou O-C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou halogênio, O-C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila,

O-C₁-C₈-alquila ou halogênio, NR^{5a}R^{5b}, NHC(O)R^{5c}, NHS(O)₂R^{5d}, NHS(O)₂R^{5e}, NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}, NR⁵ⁱC(O)OR^{5j}, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, COOR^{5k}, C(O)R^{5l} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de
 5 anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por COOR^{5m};

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, R^{5h} e R⁵ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{5d}, R^{5e}, R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, C₁-C₈-alquila ou um
 10 grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁶;

R^{5k} é H, C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado
 15 do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5l} é C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila, NHR⁷ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5m} é H, C₁-C₈-alquila ou C₇-C₁₄-aralquila;

R⁶ é selecionado de OH, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída por OH, C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituída com OH, O-C₁-C₈-alquila, C₆-C₁₀-arila ou O-C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituída por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou halogênio, O-C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituído por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou
 25 halogênio, NR^{6a}R^{6b}, NHC(O)R^{6c}, NHS(O)₂R^{6d}, NHS(O)₂R^{6e}, NR^{6f}C(O)NR^{6g}R^{6h}, NR⁶ⁱC(O)OR^{6j}, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, COOR^{6k}, C(O)R^{6l}, C(O)NHR^{6m} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁸;
 30

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6f}, R^{6h} e R⁶ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₈-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{6d} , R^{6e} , R^{6g} , R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C_1 - C_8 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^9$;

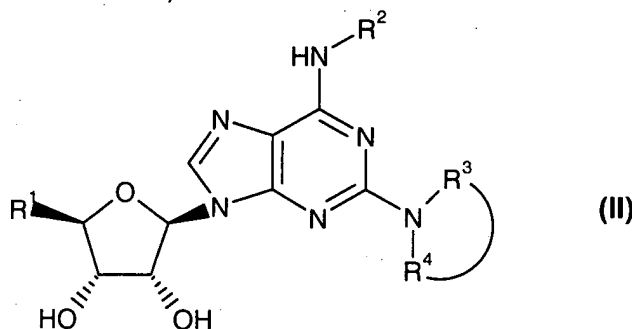
5 R^{6k} é H, C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{6l} é C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{10}$;

R^7 é $COOR^{7a}$ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{7b}$; e

15 R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 e R^{10} são selecionados de H, C_1 - C_8 -alquila e C_7 - C_{14} -aralquila.

Compostos especialmente preferidos da presente invenção incluem os compostos da fórmula (II) ou estereoisômeros ou sais farmacêticamente aceitáveis destes,



20 em que

R^1 é selecionado de CH_2OH , $C(O)-NH-C_1-C_4$ -alquila e um anel heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquila;

25 R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída por C_6 - C_8 -arila;

R^3 e R^4 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o átomo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente pelo menos um outro átomo de nitrogênio de anel, opcionalmente substituído por pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^5$, o grupo heterocíclico sendo saturado ou compreendendo um anel heterocíclico saturado fundido a um anel carbocíclico ou sendo um grupo insaturado de 5 membros;

10 R^5 é selecionado de OH, C_1-C_4 -alquila opcionalmente substituída por OH, C_1-C_4 -alcóxi, C_6-C_{10} -arila opcionalmente substituída por halogênio, $O-C_6-C_{10}$ -arila opcionalmente substituída por halogênio, $NR^{5a}R^{5b}$, $NHC(O)R^{5c}$, $NHS(O)_2R^{5d}$, $NHS(O)_2R^{5e}$, $NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}$, $NR^{5i}C(O)OR^{5j}$, C_1-C_4 -alquilcarbonila, C_1-C_4 -alcoxycarbonila, $di(C_1-C_4\text{-alquil})aminocarbonila$,
15 $COOR^{5k}$, $C(O)R^{5l}$ e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por $COOR^{5m}$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} e R^{5i} são, independentemente, H, C_1-C_4 -alquila ou C_6-C_{10} -arila;

20 R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, C_1-C_4 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^6$;

R^{5k} é H, C_1-C_4 -alquila ou C_6-C_{10} -arila;

25 R^{5l} é C_1-C_4 -alquila, C_6-C_{10} -arila, NHR^7 ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5m} é H, C_1-C_8 -alquila ou C_7-C_{14} -aralquila;

30 R^6 é selecionado de OH, C_1-C_4 -alquila opcionalmente substituída por OH, C_6-C_{10} -arila opcionalmente substituída por OH, C_1-C_4 -alquila, $O-C_1-C_4$ -alquila ou halogênio, $O-C_6-C_{10}$ -arila opcionalmente substituída por OH, C_1-C_4 -alquila, $O-C_1-C_4$ -alquila ou halogênio, $NR^{6a}R^{6b}$, $NHC(O)R^{6c}$,

NHS(O)₂R^{6d}, NHS(O)₂R^{6e}, NR^{6f}C(O)NR^{6g}R^{6h}, NR⁶ⁱC(O)OR^{6j}, C₁-C₄-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₄-alquil)aminocarbonila, CO-OR^{6k} e C(O)R^{6l}, C(O)NHR^{6m} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consis-

5 tindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁸; R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6f}, R^{6h} e R⁶ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₄-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{6d}, R^{6e}, R^{6g}, R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C₁-C₄-alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um he-

10 teroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁹;

R^{6k} é H, C₁-C₄-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

15 R^{6l} é C₁-C₄-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por COOR¹⁰;

R⁷ é COOR^{7a} ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros con-

20 tendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por COOR^{7a}; e

R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são selecionados de H, C₁-C₄-alquila e C₇-C₁₄-aralquila.

Os compostos específicos especialmente preferidos da fórmula

25 (I) são aqueles descritos posteriormente nos Exemplos.

Os compostos representados pela fórmula (I) podem ser capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto da fórmula (I) incluem aqueles ácidos inor-

30 gânicos, por exemplo, ácidos hidroalícos, tais como ácido hidrofúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido hidriódico, ácido nítrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxíli-

cos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico; ácidos hidróxi alifáticos, tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tal como ácido maléico ou ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tal como, ácido benzóico, ácido *p*-clorobenzóico, ácido difenilacético, ácido *para*-bifenil benzóico ou ácido trifenilacético; ácidos hidróxi aromáticos, tal como ácido *o*-hidroxibenzóico, ácido *p*-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido pamóico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; ácidos cinâmicos, tal como ácido 3-(2-naftalenil)propenóico, ácido *para*-metóxi cinâmico ou ácido *para*-metil cinâmico; e ácidos sulfônicos, tal como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados dos compostos da fórmula (I) por procedimentos de formação de sal conhecidos.

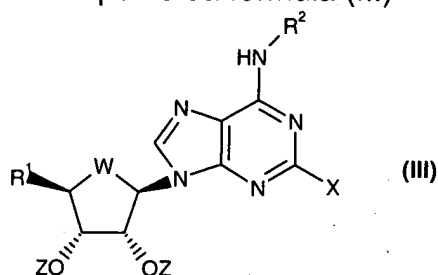
Os compostos da fórmula (I) que podem conter acídico, por exemplo, carboxila, grupos, também são capazes de formar sais com bases, em particular bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aquelas bem conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metal, particularmente sais de metal alcalino-terroso ou de metal de álcali, tal como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio; ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas, tais como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Estes sais podem ser preparados dos compostos da fórmula (Ia) por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Os estereoisômeros são aqueles compostos onde existe um átomo de carbono assimétrico. Os compostos existem em formas isoméricas individuais opticamente ativas ou como misturas destas, por exemplo, como misturas diastereoméricas. A presente invenção abrange igualmente isômeros R e S individuais opticamente ativos, bem como misturas destes.

Síntese

Outra modalidade da presente invenção, fornece um processo para a preparação dos compostos da fórmula (I), na forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre, que compreende as etapas de:

(i) reagir um composto da fórmula (III)



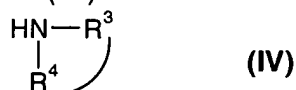
em que

R^1 , R^2 e W são como definidos na reivindicação 1;

Z é H ou um grupo de proteção; e

5 X é um grupo de partida,

com um composto da fórmula (IV)

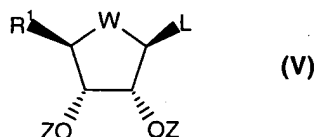


em que

R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 1; e

remover quaisquer grupos de proteção e recuperar o composto resultante da
10 fórmula (I), na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre.

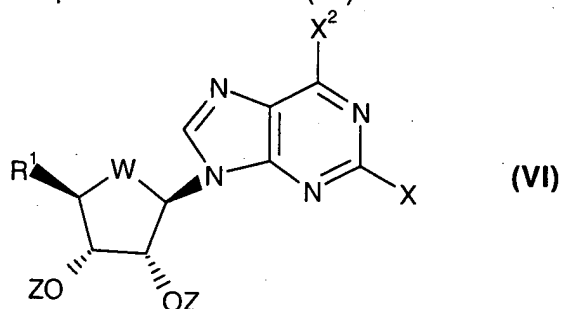
O composto da fórmula (III) pode ser preparado reagindo-se um
composto da fórmula (V)



em que

R^1 , Z e W são como definidos na reivindicação 1; e

15 L representa um grupo de partida ou um derivado protegido deste com um 2,6-dialopurina, por exemplo, 2,6-dicloropurina,
para fornecer um composto da fórmula (VI)



em que

R^1 , Z e W são definidos na reivindicação 1; e

X e X^2 são halogênios.

O composto da fórmula (VI) pode ser reagido com R^2NH_2 sob condições convencionais para fornecer o composto da fórmula (III).

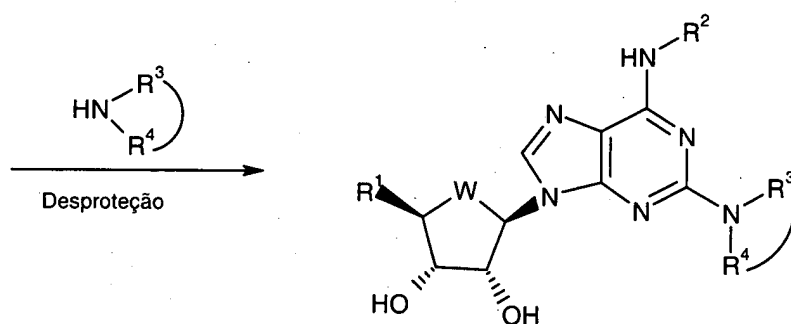
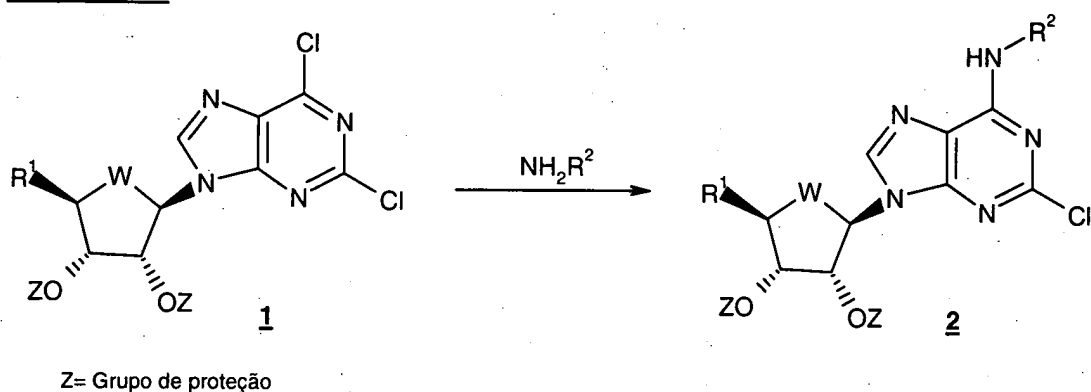
Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados, por exemplo, empregando-se reações e técnicas descritas abaixo e nos Exemplos. A reação pode ser realizada em um solvente apropriado aos reagentes e materiais empregados e adequados para as transformações sendo efetuadas. Será entendido por aqueles versados na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto às vezes exigirá um critério para modificar a ordem das etapas sintéticas ou selecionar um esquema de processo particular sobre outro a fim de obter um composto desejado da invenção.

Os vários substituintes nos intermediários sintéticos e produtos finais mostrados nos seguintes esquemas de reação podem estar presentes em suas formas completamente elaboradas, com grupos de proteção adequados onde requeridos como entendido por alguém versado na técnica, ou em formas precursoras que podem mais tarde ser elaboradas em suas formas finais por métodos familiares a alguém versado na técnica. Os substituintes podem também ser adicionados em vários estágios em toda sequência sintética ou após a conclusão da sequência sintética. Em muitos casos, as manipulações de grupo funcional comumente empregadas podem ser empregadas para transformar um intermediário em outro intermediário, ou um composto da fórmula (I) em outro composto da fórmula (I). Exemplos de tais manipulações são conversão de um éster ou uma cetona em um álcool; conversão de um éster em uma cetona; interconversões de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de álcoois e aminas; e muitos outros. Os substituintes podem também ser adicionados empregando-se reações comuns, tal como alquilação, acilação, halogenação ou oxidação. Tais manipulações são bem-conhecidas na técnica, e muitos trabalhos de referência sumarizam procedimentos e métodos para tais manipulações.

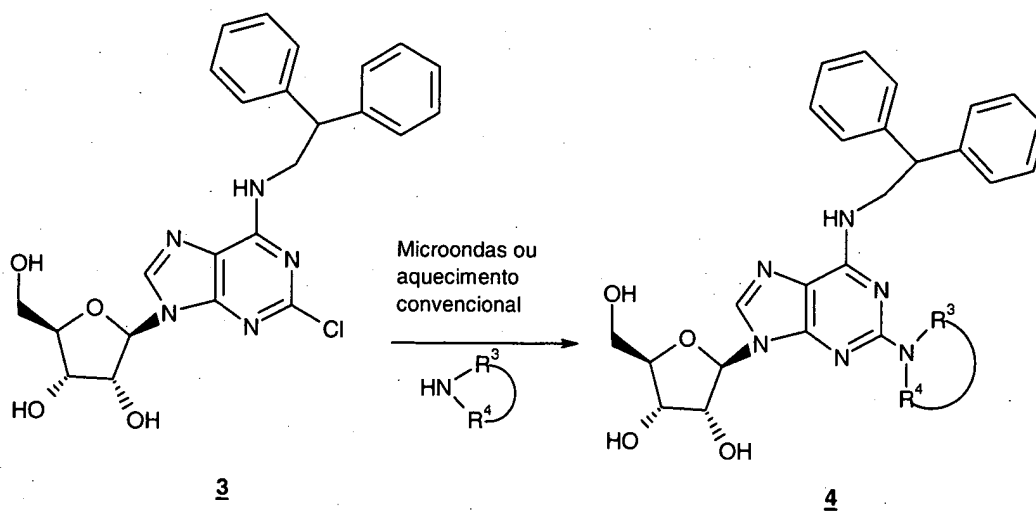
Alguns trabalhos de referência que fornecem exemplos e referências à literatura primária de síntese orgânica para muitas manipulações de grupo funcional, bem como outras transformações comumente empregadas na técnica de síntese orgânica são *March's Organic Chemistry*, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky e outro (series editors), Pergamon (1995); e *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). Será também reconhecido que outra consideração principal no planejamento de qualquer rotina sintética neste campo é a escolha judiciosa do grupo de proteção empregado para a proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Grupos de proteção múltiplos dentro da mesma molécula podem ser selecionados tal que cada um destes grupos de proteção possam ser removidos sem a remoção de outros grupos de proteção na mesma molécula, ou vários grupos de proteção podem ser removidos empregando-se a mesma etapa de reação, dependendo do resultado desejado. Uma explicação autorizada descreve muitas alternativas ao prático treinado é *Protective Groups In Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Eds., Wiley and Sons (1999).

Geralmente, os compostos descritos no escopo deste pedido de patente podem ser sintetizados pelas rotinas descritas nos **Esquemas 1-5** e nos Exemplos.

No **Esquema 1**, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados através de duas reações de substituição aromática nucleofílica sequencial para transferir, por exemplo, átomos de cloro seletivamente e sequencialmente na posição 6, para fornecer o intermediário **2**. A substituição nucleofílica subsequente na posição 2 com uma amina apropriada fornece os compostos da fórmula (I). Estas reações podem ser realizadas na presença, ou ausência, de uma base além da amina de reação. Uma etapa de desproteção pode, ou não ser necessária dependendo da natureza do grupo de proteção, se presente.

Esquema 1**Fórmula I**

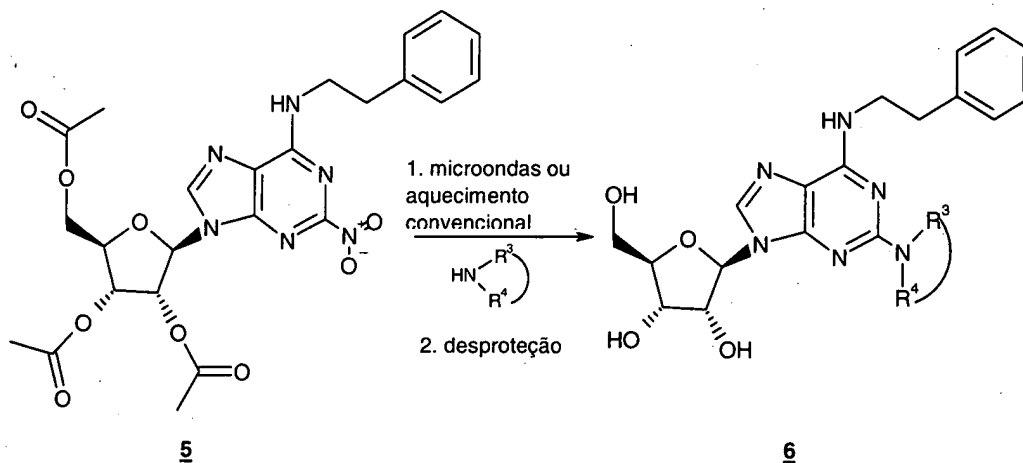
Por exemplo, no **Esquema 2**, o intermediário **3** ou intermediário AD como referido nos Exemplos, é sintetizado de acordo com os procedimentos delineados nos Exemplos, pode ser reagido com uma amina através de microondas ou aquecimento convencional descrito nos Exemplos para gerar o composto **4**.

Esquema 2

Também, no **Esquema 3**, os compostos com substituintes nitro, tal como intermediário **5**, ou intermediário AC, como referido nos Exemplos,

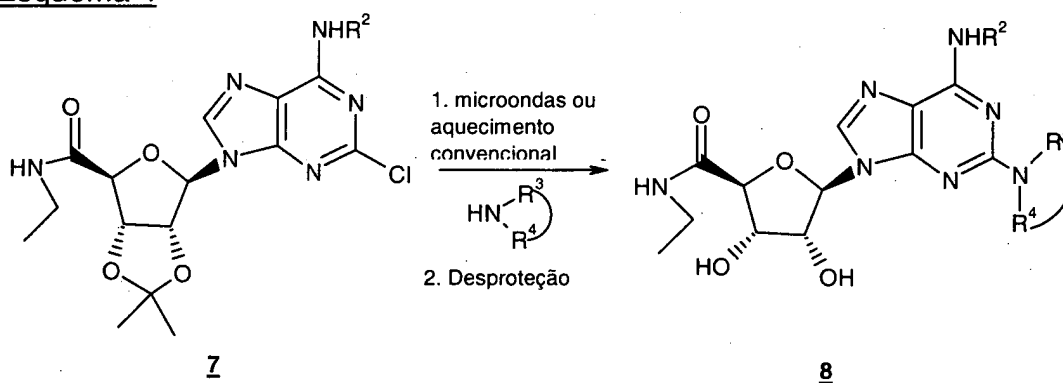
são sintetizados de acordo com os procedimentos delineados nos Exemplos, podem ser reagidos com as aminas similares ao procedimento do **Esquema 2** para fornecer o composto **6**.

Esquema 3



No **Esquema 4** os compostos com substituintes de amida são similarmente gerados como descrito nos **Esquemas 2 e 3**. Por exemplo, o intermediário **7**, preparado de acordo com os procedimentos delineados em WO 96/02553 e *J Med Chem*, Vol. 33, No. 7, pp. 1919-1924 (1990), pode ser reagido com uma amida sob condições de aquecimento de microondas para fornecer o composto **8**.

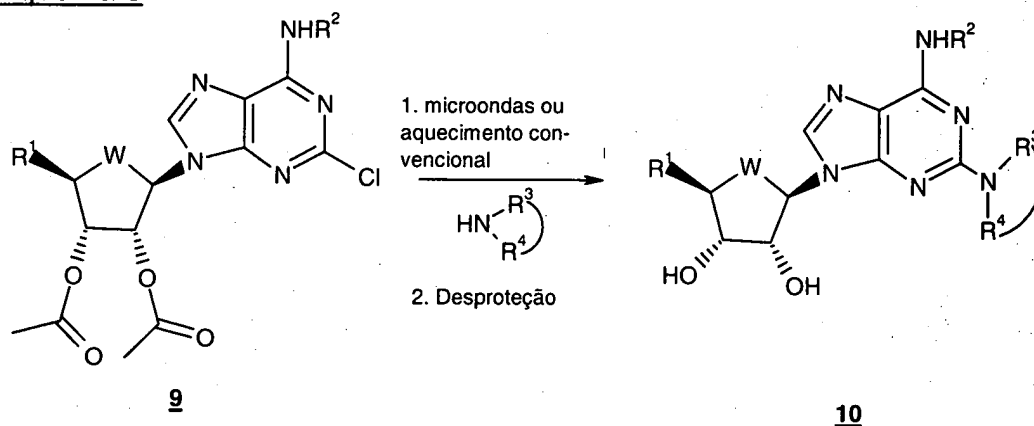
Esquema 4



Também, os compostos derivados de purina com grupos heterocíclicos podem ser gerados similar aos procedimentos delineados nos **Esquemas 1-4** e nos Exemplos. No **Esquema 5**, o intermediário **9**, onde R¹ é um tetrazol substituído ou um isoxazol substituído, tal como tetrazol substituído por etila ou isoxazol substituído por etila, pode ser gerado de acordo com os procedimentos delineados em WO 99/38877 e WO 98/28319. O interme-

diário **9** pode em seguida ser reagido com uma amina para fornecer o composto **10**.

Esquema 5



Os compostos da fórmula (I), na forma livre, podem ser convertidos na forma de sal, e vice-versa, de uma maneira convencional. Os compostos na forma de sal ou livre podem ser obtidos na forma de hidrato ou solvatos contendo um solvente empregado para cristalização. Os compostos da fórmula (I) podem ser recuperados de misturas de reação e purificados de uma maneira convencional. Os isômeros, tais como estereoisômeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo, por cristalização funcional ou síntese assimétrica de correspondentemente assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos, materiais de partida.

Atividade Farmacológica

Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis como farmacêuticos. Em particular, eles ativam o receptor A2A adenosina, isto é, eles agem como agonistas de receptor A2A. Suas propriedades como agonistas A2A podem ser demonstradas empregando-se o método descrito por Murphree e outros, *Mol Pharmacol*, Vol. 61, pp. 455-462 (2002).

Os compostos dos Exemplos abaixo possuem valores de K_i abaixo de 5,0 μM no ensaio acima. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 2, 7, 9, 11, 13, 22, 24, 65, 77, 108, e 122 possuem valores de K_i de 0,61, 0,19, 0,16, 0,012, 0,054, 0,0005, 0,059, 0,002, 0,006, 0,005, e 0,004 μM respectivamente.

Com referência a sua ativação do receptor A2A adenosina, os compostos da fórmula (I), na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre, posteriormente alternativamente referidos como "agentes da invenção", são úteis no tratamento de condições que respondem à ativação do receptor A2A adenosina, particularmente condições alérgicas ou inflamatórias. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Conseqüentemente, os agentes da invenção são úteis no tratamento de doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias, resultando, por exemplo, na redução do dano de tecido, inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade bronquial, remodelagem ou progressão de doença. As doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias às quais a presente invenção é aplicável incluem dano de pulmão agudo (ALI), síndrome de angústia respiratória adulto/aguda (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, das vias aéreas ou de pulmão (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica ou dispnéia associada com esta, enfisema, bem como exacerbação da hiper-reatividade das vias aéreas conseqüente a outra terapia de fármaco, em particular, outra terapia de fármaco inalado. A invenção é também aplicável ao tratamento de qualquer que seja o tipo de bronquite ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, raquídica, catarral, crupe, crônica ou ftnóide. Outras doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, freqüentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de pós) de qualquer que seja o tipo ou gênese incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, pti-lose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Outras doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer que seja o tipo ou gênese incluindo igualmente asma intrínstica (não alérgica) e asma extrínstica (alérgica), asma branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional, asma induzida após infecção bacteriana e fibrose cística. O tratamento de asma deve tam-

bém ser entendido como abrangendo o tratamento de indivíduos, por exemplo, de menos do que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas asmáticos e diagnosticados ou diagnosticável como "respiração dificultosa infantil", uma categoria de paciente estabelecida de maior interesse médico e então frequentemente identificada como asmáticos de fase prematura ou incipiente. (Por conveniência esta condição asmática particular é referida como "síndrome de respiração dificultosa infantil".)

A eficácia profilática no tratamento de asma será evidenciada por severidade ou freqüência reduzida do ataque sintomático, por exemplo, de ataque broncoconstritor ou asmático agudo, melhoramento na função pulmonar ou hiper-reatividade das vias aéreas melhorada. Pode também ser evidenciado por necessidade reduzida para outra, terapia sintomática, isto é, terapia para ou destinada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorrer, por exemplo, antiinflamatório, por exemplo, corticosteroíde; ou broncodilatador. O benefício profilático em asma pode, em particular, ser evidente em indivíduos propensos a "imersão matinal". "Imersão matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum em uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, aproximadamente entre 4 e 6 horas, isto é, em uma hora normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Com respeito a sua atividade antiinflamatória, em particular em relação a inibição da ativação de eosinofila, os agentes da invenção são também úteis no tratamento de distúrbios relacionados com eosinofila, por exemplo, eosinofilia, em particular, distúrbios relacionados com eosinofila das vias aéreas, por exemplo, envolvendo infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares, incluindo hipereosinofilia como seus efeitos as vias aéreas e/ou pulmões, bem como, por exemplo, distúrbios relacionados a eosinofila das vias aéreas consequencial ou concomitante a síndrome de Löffler; pneumonia eosinofílica; parasítica, em particular, *metazoan*, infestação incluindo eosinofilia tropical; aspergilose broncopulmonar; poliarterite nodosa incluindo síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílica; e distúrbios re-

lacionados a eosinofila afetando as vias aéreas ocasionados por fármaco-reação.

Os agentes da invenção são também úteis no tratamento de condições alérgicas ou inflamatórias da pele, por exemplo, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, alopecia em áreas, eritema multiforme, 5 dermatite herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angiite de hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bolhosa adquirida e outras condições alérgicas ou inflamatórias da pele.

Os agentes da invenção podem também ser empregados para o 10 tratamento de outras doenças ou condições, em particular, doenças ou condições tendo um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e condições do olho, tal como conjuntivite, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite primaveril; doenças afetando o nariz incluindo rinite alérgica; e doença inflamatória na qual reações auto-imunes estão envolvidas ou tendo 15 um componente auto-imune ou etiologia incluindo distúrbios hematológicos auto-imunes, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia celular vermelha pura e trombocitopenia idiopática; lúpus eritematoso sistêmico; policondrite; esclerodoma, granulomatose Wegener; dermatomiosite; hepatite crônica ativa; miastenia grave; síndrome de Steven-Johnson; espru 20 idiopático; doença do intestino auto-imune inflamatória, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn; optalmopatia endócrina; doença de Grave; sarcoidose; alveolite; pneumonite de hipersensibilidade crônica; esclerose múltipla; cirrose biliar primária; uveíte (anterior e posterior); ceratoconjuntivite seca e ceratoconjuntivite primaveril; fibrose de pulmão intersticial; artrite psoriática; e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, in- 25 cluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de alteração mineral).

Outras doenças ou condições que podem ser tratadas com os agentes da invenção incluem diabetes, por exemplo, diabetes melito tipo I (diabetes juvenil) e diabetes melito tipo II; doenças de diarreia; isquemia / 30 danos de reperfusão; retinopatia, tal como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigênio hiperbárico; condições caracterizadas por pressão intra-ocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, tal como glauco-

ma; dano de reperfusão de órgão/tecido; e escaras.

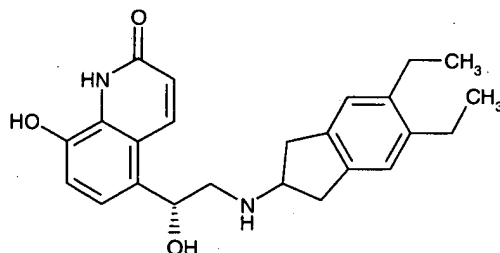
A eficácia de um agente da invenção na inibição de condições inflamatórias, por exemplo, em doenças das vias aéreas inflamatórias, pode ser demonstrada em um modelo animal, por exemplo, um modelo de rato ou camundongo, de inflamação das vias aéreas ou outras condições inflamatórias, por exemplo, como descrito por Szarka e outros, *J Immunol Methods*, Vol. 202, pp. 49-57 (1997); Renzi e outros, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 148, pp. 932-939 (1993); Tsuyuki e outros, *J Clin Invest*, Vol. 96, pp. 2924-2931 (1995); Cernadas e outros, *Am J Respir Cell Mol Biol*, Vol. 20, pp. 1-8 (1999); e Fozard e outros, *Er J Pharmacol*, Vol. 438, pp. 183-188 (2002).

Os agentes da invenção são também úteis como agentes co-terapêuticos para o emprego em combinação com outras substâncias de fármaco, tal como antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamina ou substâncias de fármaco antitussígeno, particularmente no tratamento de doenças das vias aéreas inflamatórias ou obstrutivas, tais como aquelas mencionadas anteriormente, por exemplo, como potenciadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um método de reduzir os efeitos colaterais potenciais ou a dosagem requerida de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco.

Conseqüentemente, a invenção inclui uma combinação de um agente da invenção como anteriormente descrito com uma substância de fármaco antitosse, antiinflamatória, broncodilatadora, ou anti-histamina, o referido agente da invenção e a referida substância de fármaco estando na mesma ou diferente composição farmacêutica.

Os fármacos antiinflamatórios adequados incluem esteróides, em particular, glucocorticosteróides, tal como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona; ou os esteróides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO

03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas de receptor de glucocorticóide não esteroidal, tais como aqueles descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, 5 WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tal como montelukast e zafirlukast; inibidores de PDE4, tal como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 10 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 15 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 e WO 04/037805; antagonistas de receptor A2B adenosina, tais como aqueles descritos em WO 02/42298; e agonistas de beta (β)-2 adrenoceptor, tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e os compostos (na forma de solvato ou de sal ou livre) da fórmula (I) de WO 00/75114, o qual documento é incorporado aqui por referência, preferivelmente os compostos dos Exemplos destes, especi- 20 almente um composto da fórmula



correspondendo a indacaterol e sais farmaceuticamente aceitáveis deste, bem como os compostos (na forma de solvato ou de sal ou livre) da fórmula

(I) de WO 04/16601, e também os compostos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 e WO 04/108676.

Os fármacos broncodilatadores adequados incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, porém também aqueles descritos em EP 424021, US 3.714.357, US 5.171.744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 e WO 04/05285.

Os fármacos broncodilatadores e antiinflamatórios dual adequados incluem agonista β -2 adrenoceptor dual / antagonistas muscarínicos, tais como aqueles descritos em US 2004/0167167, WO 04/74246 e WO 04/74812.

As substâncias de fármaco anti-histamina adequadas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, cloridrato de difenidramina e fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina, bem como aquelas descritas em JP 2004107299, WO 03/099807 e WO 04/026841.

Outras combinações úteis de agentes da invenção com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tais como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D; antagonistas de Takeda, tais como cloreto de *N*-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetraidro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-amínio (TAK-

770); e antagonistas de CCR-5 descritos em US 6.166.037 (particularmente as reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente a reivindicação 8), WO 00/66559 (particularmente a reivindicação 9), WO 04/018425 e WO 04/026873.

- 5 De acordo com o anterior, a invenção também fornece um método para o tratamento de uma condição responsiva a ativação do receptor de adenosina A2A, por exemplo, uma condição alérgica ou inflamatória, particularmente uma doença das vias aéreas obstrutiva ou inflamatória, que compreenda administrar a um indivíduo, particularmente um indivíduo humano,
- 10 em necessidade deste um composto da fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, para o emprego na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição responsiva a ativação do receptor
- 15 de adenosina A2A, particularmente uma doença das vias aéreas obstrutiva ou inflamatória.

- Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer rotina apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente;
- 20 por inalação, por exemplo, no tratamento de doença das vias aéreas obstrutiva ou inflamatória; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de rinite alérgica; topicamente à pele, por exemplo, no tratamento de dermatite atópica; ou retalmente, por exemplo, no tratamento de doença do intestino inflamatória.

- 25 Em um outro aspecto, a invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável deste. A composição pode conter um agente co-terapêutico, tal como um fármaco antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamina ou anti-tussígeno, como anteriormente descrito. Tais composições podem ser preparadas empregando-se
- 30 excipientes ou diluentes convencionais e técnicas conhecidas na técnica

galênica. Desse modo, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, ungüentos, géis ou sistemas de liberação transdérmica, por exemplo, emplastros. As composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações em pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação em aerossol, ela preferivelmente contém, por exemplo, um propelente hidro-flúor-alcano (HFA), tal como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura destes, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica tal como etanol (até 20% em peso); e/ou um ou mais tensoativos, tal como ácido oléico ou trioleato de sorbitano; e/ou um ou mais agentes de volume, tal como lactose. Quando a composição compreende uma formulação em pó seca, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto da fórmula (I) tendo um diâmetro de partícula de até 10 microns, opcionalmente junto com um veículo ou diluente, tal como lactose, da distribuição de tamanho de partícula desejado e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração da performance de produto devido a umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Quando a composição compreende uma formulação de nebulizador, ela preferivelmente contém, por exemplo, o composto da fórmula (I) dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvente, tal como etanol ou propileno glicol e um estabilizante, o qual pode ser um tensoativo.

A invenção inclui:

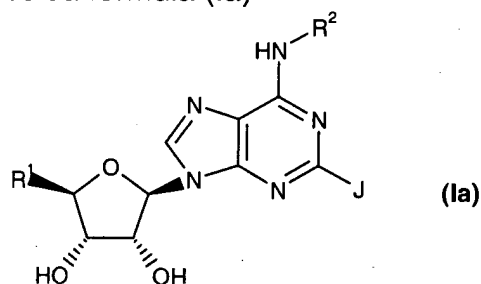
- a) um composto da fórmula (I) em forma inalável, por exemplo, em um aerossol ou outra composição atomizável ou em partícula inalável, por exemplo, forma micronizada;
- b) um medicamento inalável compreendendo um composto da fórmula (I) na forma inalável;
- c) um produto farmacêutico compreendendo um composto da fórmula (I) na forma inalável em associação com um dispositivo de inalação;
- e
- d) um dispositivo de inalação contendo um composto da fórmula (I) na forma inalável.

As dosagens dos compostos da fórmula (I) empregadas na prática da presente invenção variará claro dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, o efeito desejado e o método de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,005 - 10 mg, enquanto para administração oral as doses diárias adequadas são da ordem de 0,05 - 100 mg.

A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos.

Exemplos 1-128

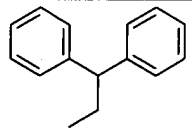
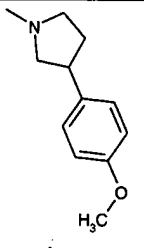
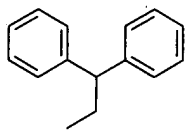
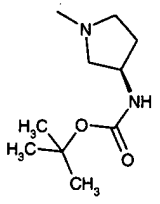
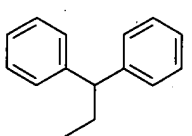
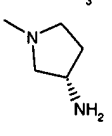
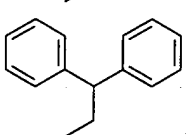
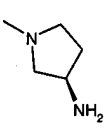
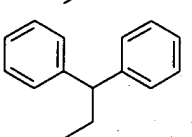
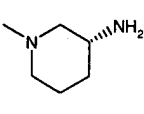
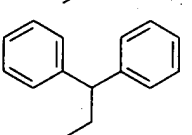
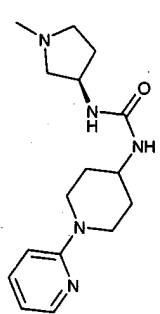
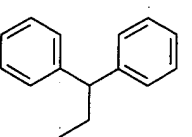
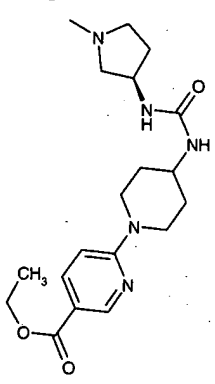
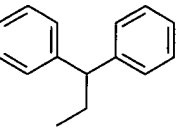
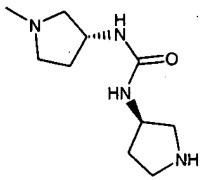
Compostos da fórmula (Ia)

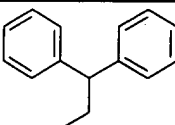
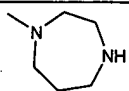
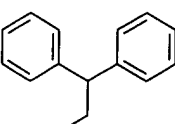
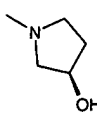
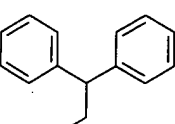
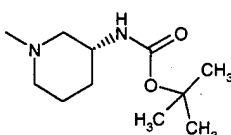
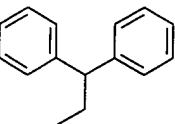
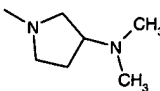
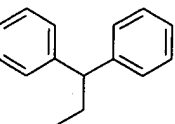
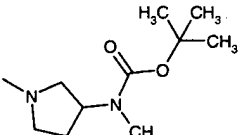
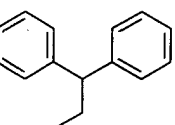
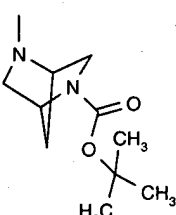
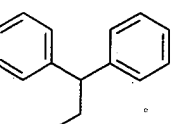
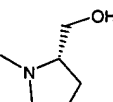
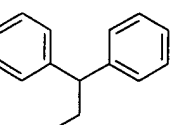
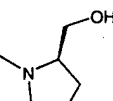
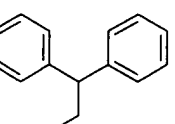
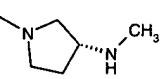
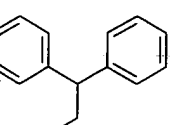
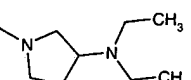
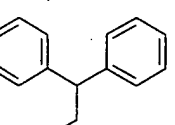
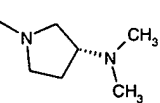
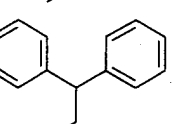
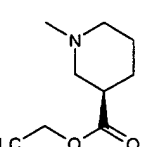


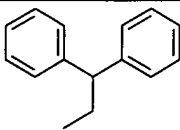
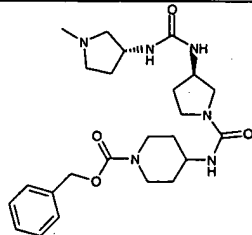
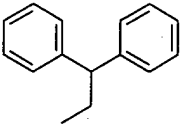
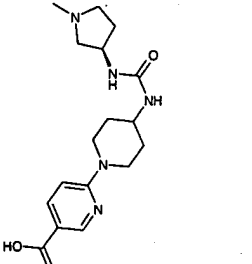
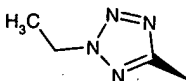
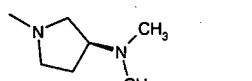
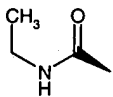
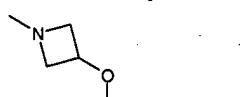
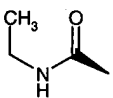
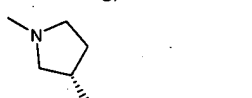
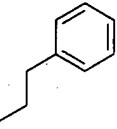
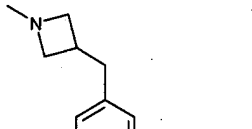
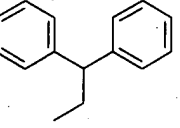
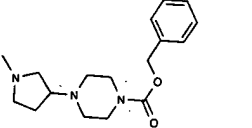
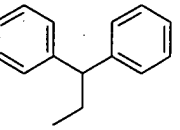
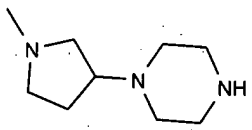
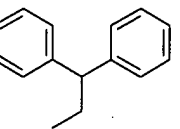
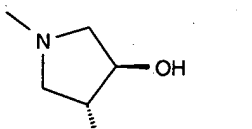
são mostrados na Tabela 1. Os métodos para preparar tais compostos são descritos posteriormente. A Tabela 1 também exhibe espectrometria de massa, dados MH⁺ (ESI⁺).

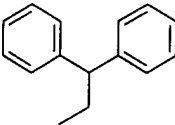
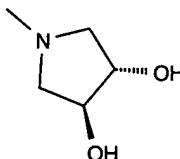
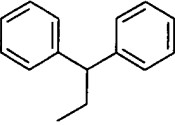
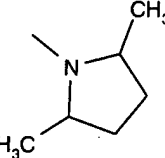
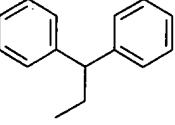
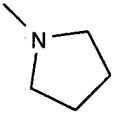
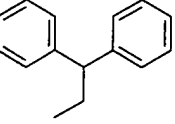
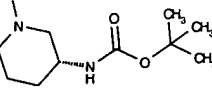
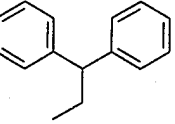
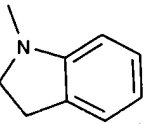
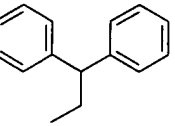
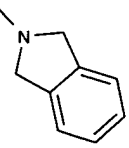
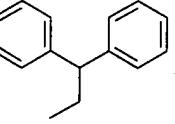
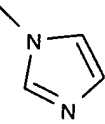
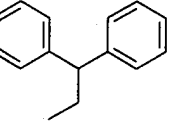
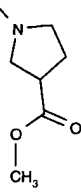
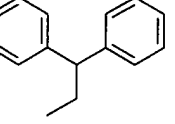
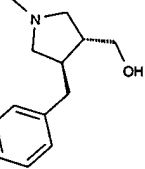
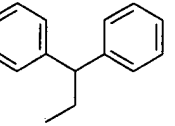
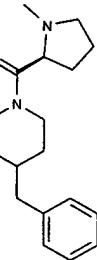
Tabela 1

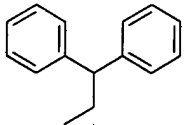
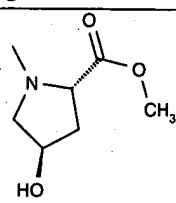
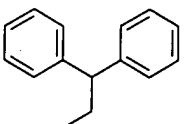
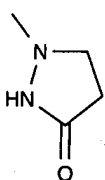
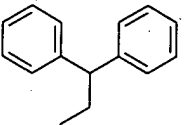
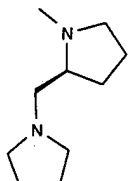
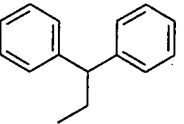
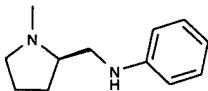
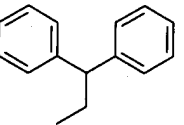
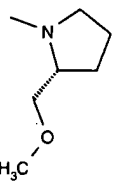
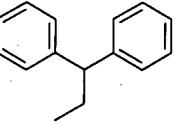
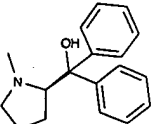
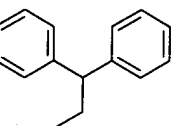
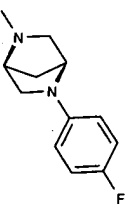
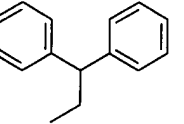
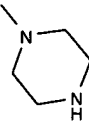
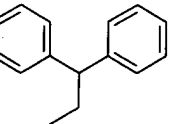
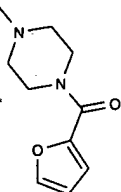
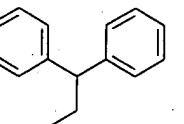
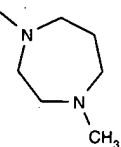
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
1				625
2				611
3				632

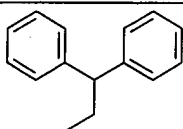
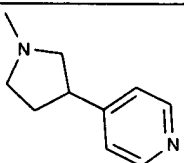
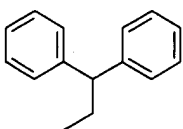
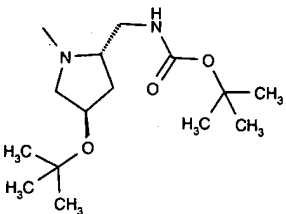
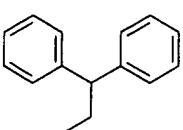
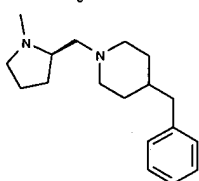
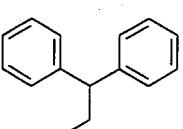
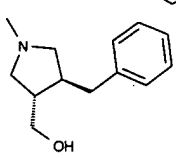
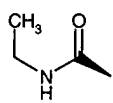
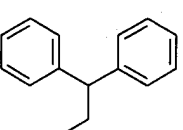
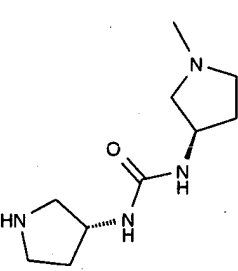
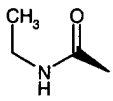
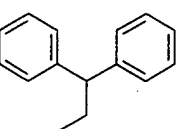
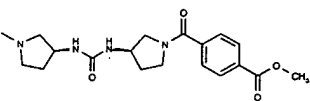
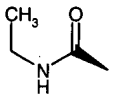
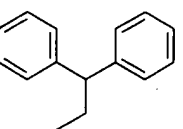
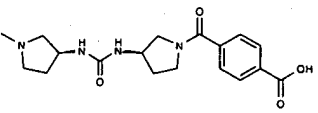
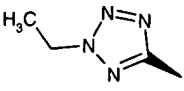
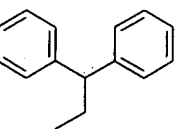
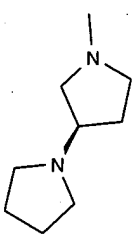
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
4				623
5				632
6				532
7				532
8				547
9				736
10				808
11				645

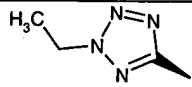
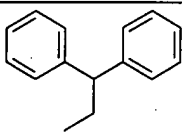
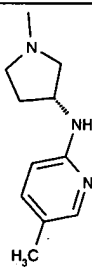
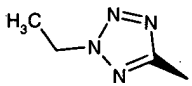
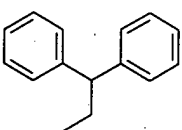
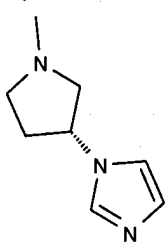
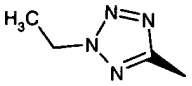
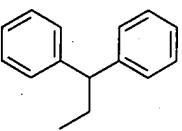
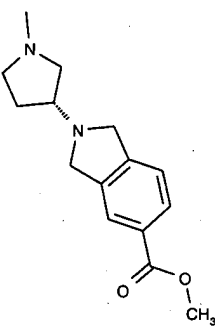
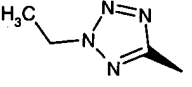
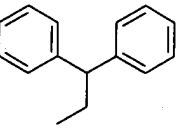
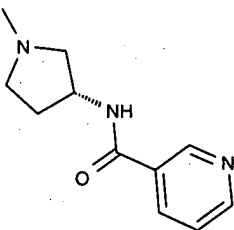
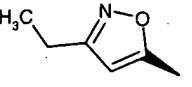
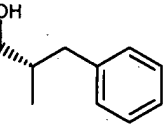
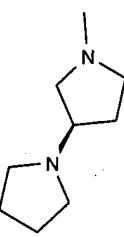
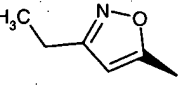
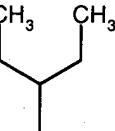
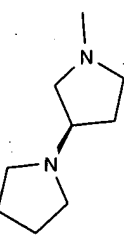
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
12				547
13				533
14				647
15				561
16				646
17				645
18				548
19				546
20				546
21				589
22				560
23				603

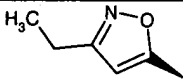
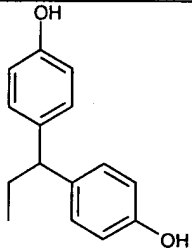
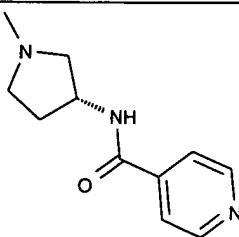
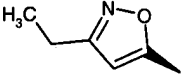
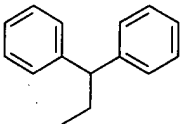
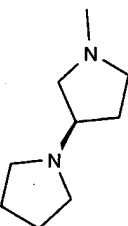
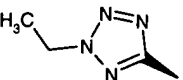
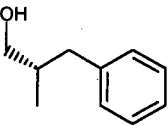
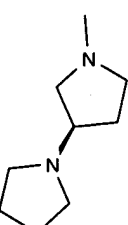
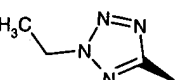
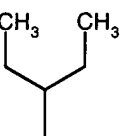
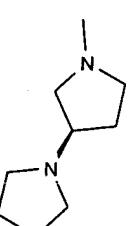
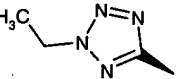
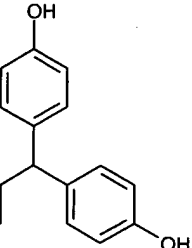
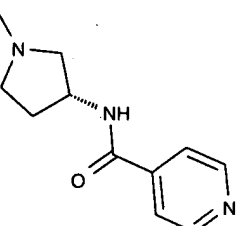
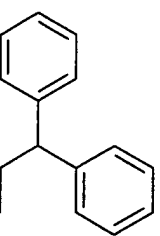
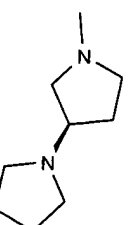
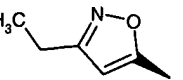
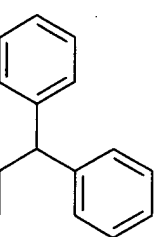
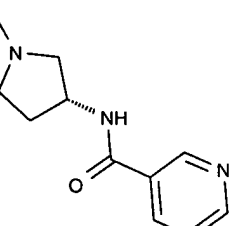
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
24				452,5 (MH+/2)
25				Sem da- dos
26		H		446
27		H		524
28		H		472
29				551
30				736
31				601
32				549

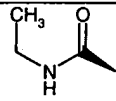
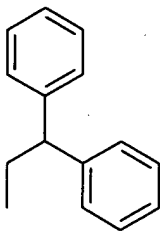
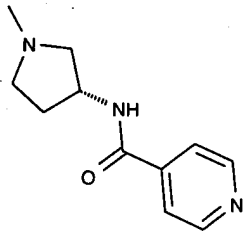
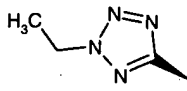
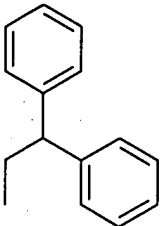
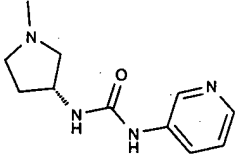
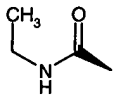
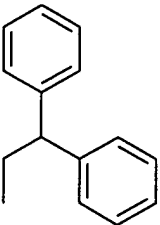
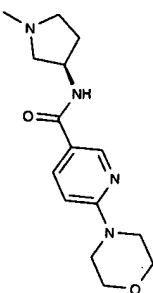
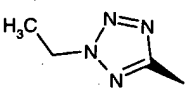
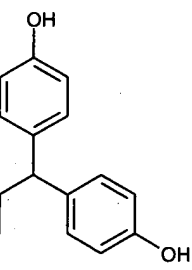
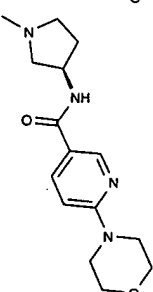
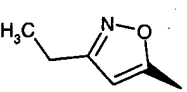
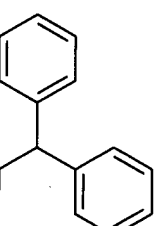
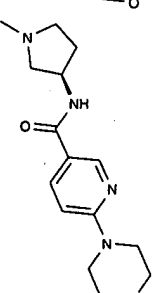
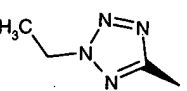
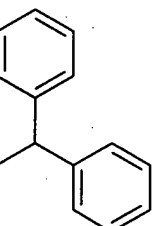
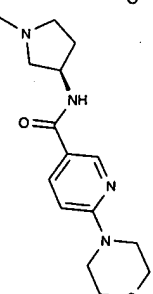
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
33				549
34				545
35				517
36				646
37				565
38				565
39				514
40				589
41				637
42				718

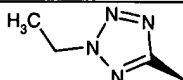
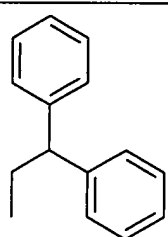
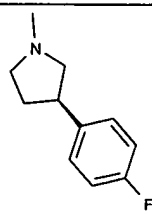
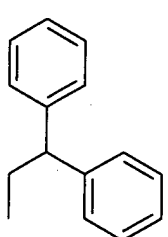
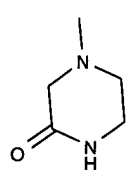
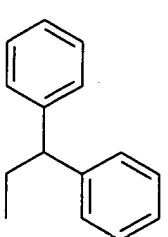
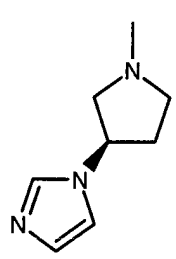
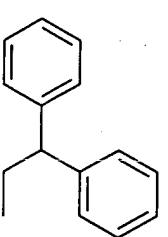
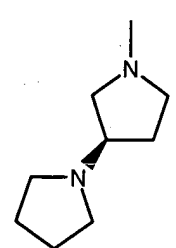
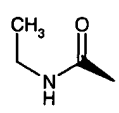
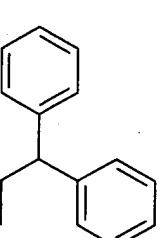
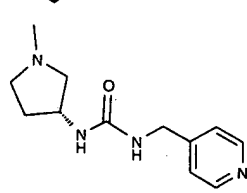
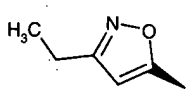
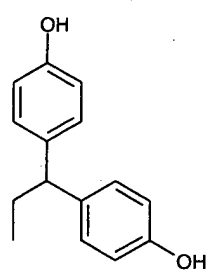
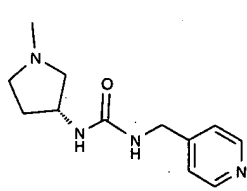
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
43				591
44				532
45				600
46				622
47				561
48				699
49				638
50				532
51				626
52				560

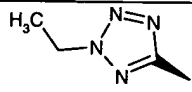
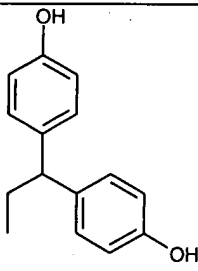
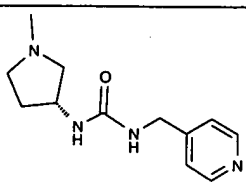
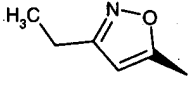
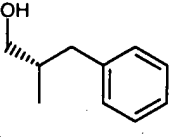
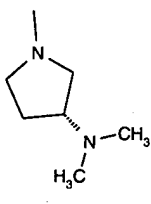
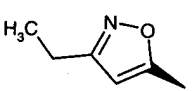
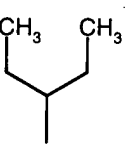
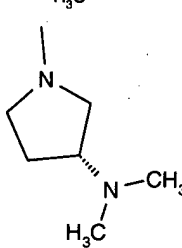
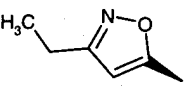
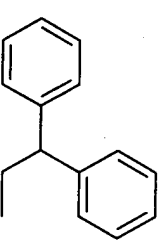
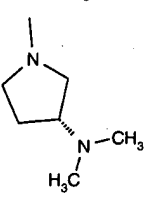
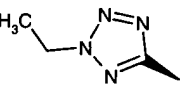
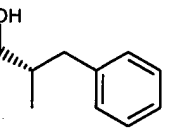
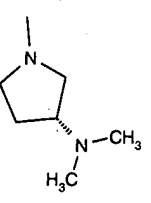
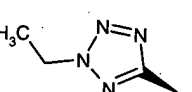
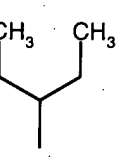
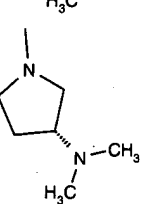
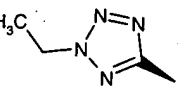
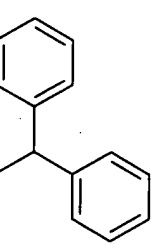
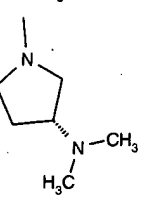
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
53				594
54				718
55				704
56				637
57				685,36
58				847,97
59				833,93
60				652,43

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
61				689,41
62				649,33
63				757,86
64				702,78
65				605,38
66				541,35

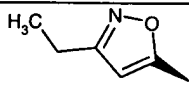
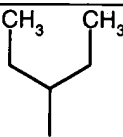
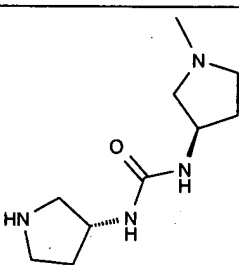
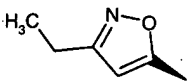
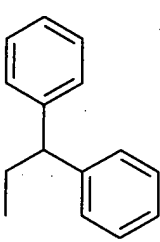
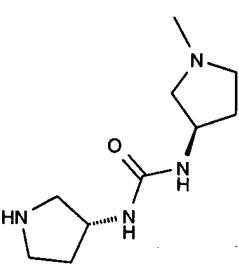
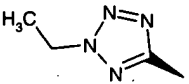
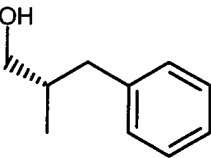
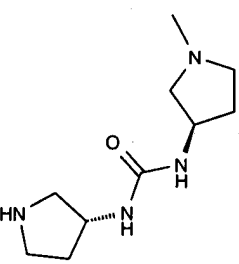
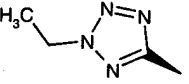
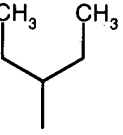
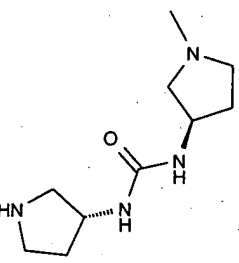
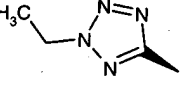
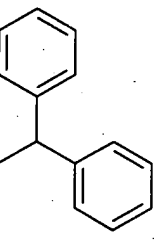
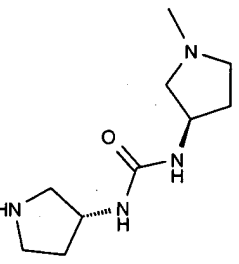
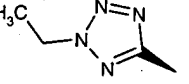
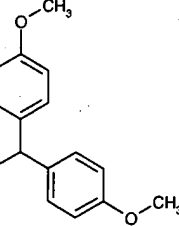
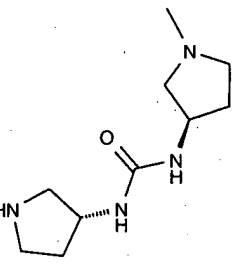
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
67				734,38
68				651,39
69				606,39
70				542,35
71				735,39
72				627,34
73				702,43

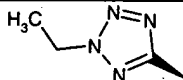
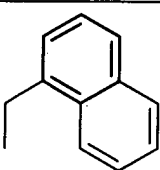
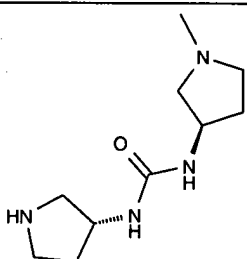
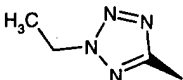
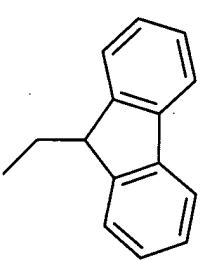
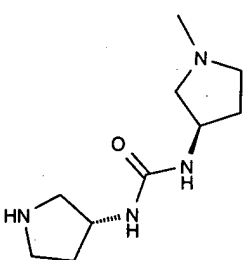
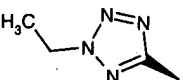
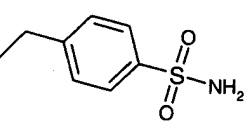
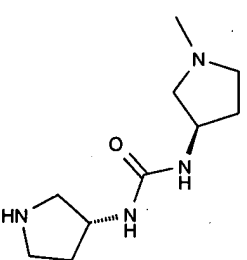
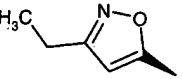
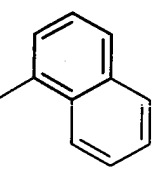
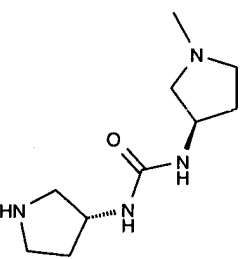
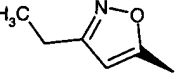
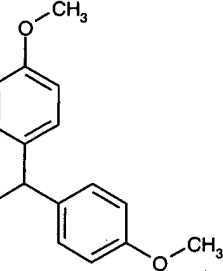
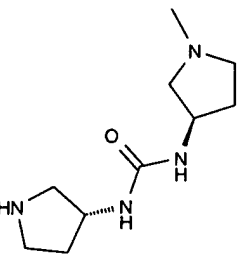
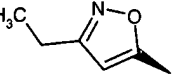
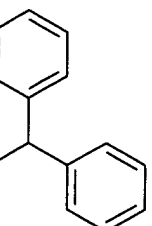
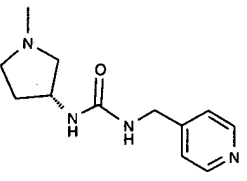
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
74				677,77
75				718,39
76				762,88
77				820,4
78				788,1
79				789,1

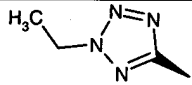
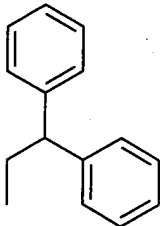
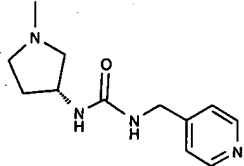
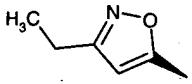
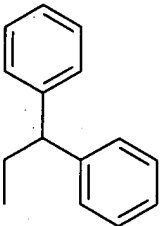
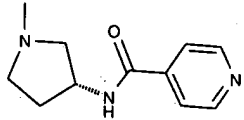
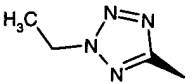
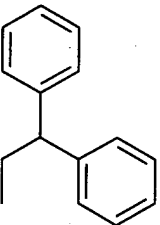
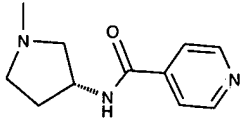
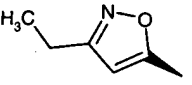
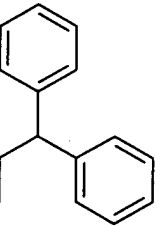
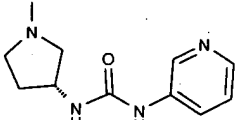
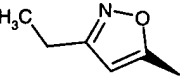
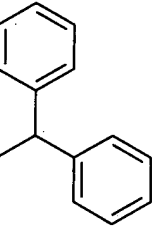
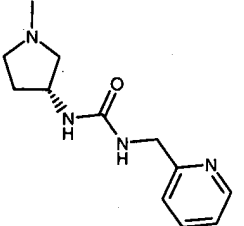
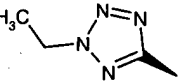
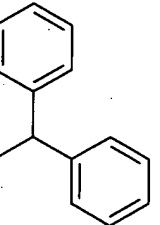
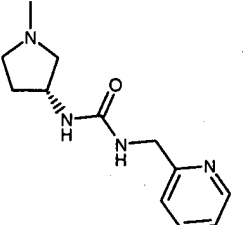
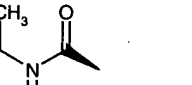
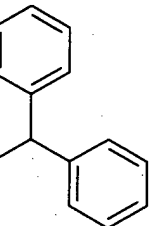
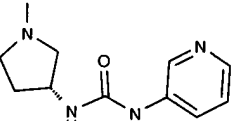
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
80				677,4
81				546,24
82				583,29
83				586,30
84				707,51
85				763,53

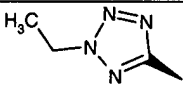
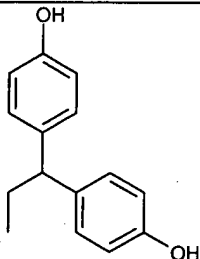
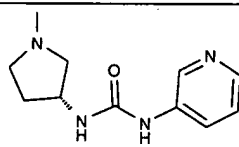
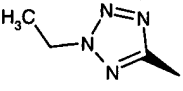
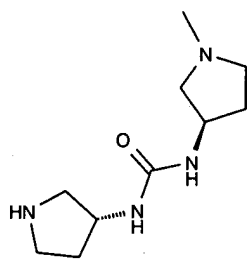
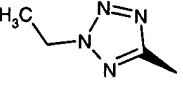
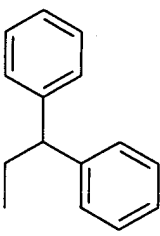
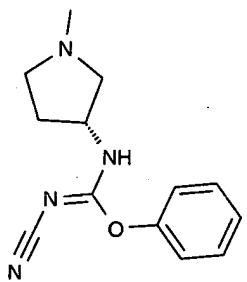
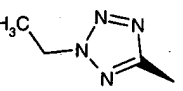
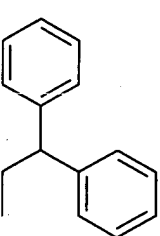
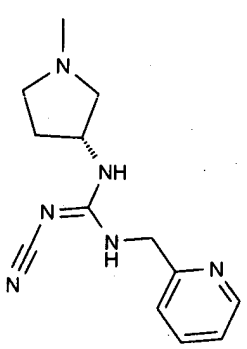
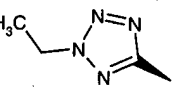
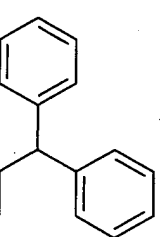
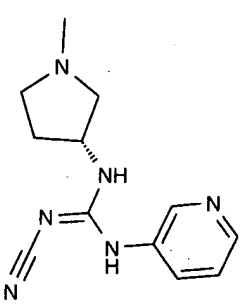
Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
86				764,53
87				579,35
88				515,34
89				625,44
90				580,35
91				516,34
92				626,46

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
93				686,41
94				586,35
95				624,38
96				629,39
97				585,32
98				685,46
99				663,4

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
100				599,39
101				709,42
102				664,41
103				600,39
104				710,44
105				769,46

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
106				670,4
107				708,43
108				713,37
109				669,39
110				769,45
111				731,41

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
112				732,41
113				702,36
114				703,38
115				717,39
116				731,42
117				732,42
118				693,43

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
119				750,45
120		-H		530,66
121				724,2
122				757,3
123				742,9

Ex.	R ¹	R ²	J	MH ⁺
124				708,7
125				717,3
126				820,39
127				684,67
128				670,56

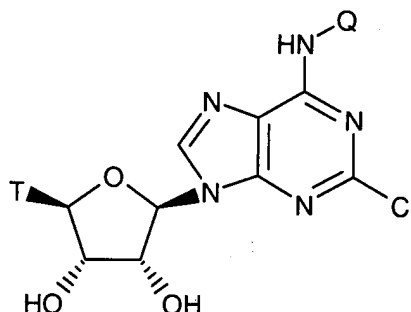
Preparação dos intermediários

Abreviações empregadas como segue:

1,1'-carbonildiimidazol	CDI	cromatografia líquida de alta performance	HPLC
diclorometano	DCM	ácido clorídrico	HCl

azodicarboxilato de dietila	DEAD	metanol	MeOH
diisopropiletilamina	DIPEA	sulfato de magnésio	MgSO ₄
dimetilformamida	DMF	temperatura ambiente	RT
sulfóxido de dimetila	DMSO	hidróxido de sódio	NaOH
1-etil-3-(3'- dimetilaminopropil)carbodiimida	EDCI	tetraidrofurano	THF
acetato de etila	EtOAc	ácido trifluoroacético	TFA
etanol	EtOH		

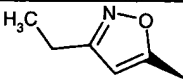
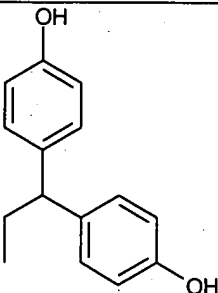
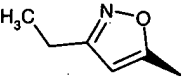
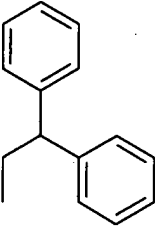
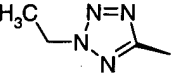
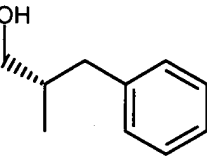
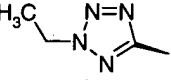
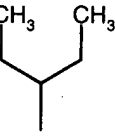
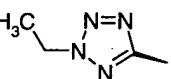
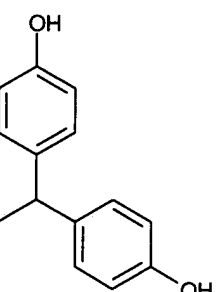
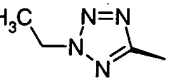
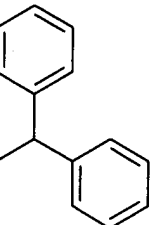
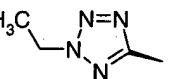
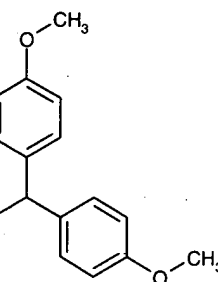
Os seguintes intermediários da fórmula (A)

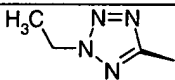
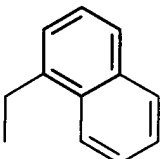
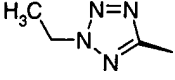
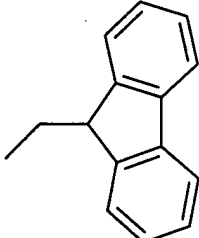
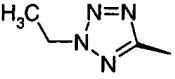
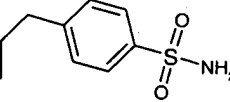
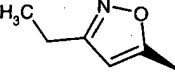
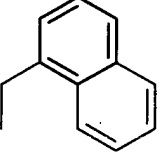
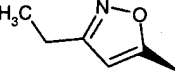
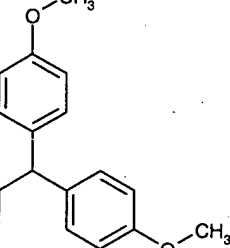


são mostrados na Tabela 2 abaixo, seu método de preparação sendo descrito posteriormente.

Tabela 2

Intermediário	T	Q	M/s MH ⁺
AA			E-12122-22 Roger
AB		H	E-12209-63 Andy T
AE			501
AF			437

Intermediário	T	Q	M/s MH ⁺
AG			579,21
AH			547,14
AI			502,15
AJ			438,14
AK			580,18
AL			548,2
AM			608,17

Intermediário	T	Q	M/s MH ⁺
AN			508,14
AO			546,13
AP			551,15
AQ			507,14
AR			607,22

Intermediário AA (2R,3R,4S,5R)-2-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol

O composto do título é preparado pelo procedimento de *Preparation of Aminopurine-β-D-Ribofuranuronamide Derivatives as Antiinflammatories*, Ayres e outros, Glaxo Group Limited, UK, PCT Int. Appl., WO 96/02553, página 49 (1996).

Intermediário AB (2R,3R,4S,5R)-2-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol.

O composto do título é preparado pelo procedimento de *Preparation of 2-(purin-9-il)-Tetraidrofuran-3,4-diol Nucleosides as Antiinflammatory Agents and Agonists Against Adenosine Receptors*, Cox e outros, Glaxo Group Ltd., UK, PCT Int. Appl. WO 98/28319 A1, página 118 (1998).

Intermediário AC Éster de (2R,3R,4R,5R)-4-acetóxi-2-acetoximetil-5-(2-

nitro-6-fenetilamino-purin-9-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético

Etapa AC1: Éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-5-acetoximetil-2-(6-cloro-2-nitro-purin-9-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético.

O composto do título é preparado pelo procedimento de *Synthesis and Properties of 2-Nitrosoadenosine*, Wanner, Koomen and Gerrit-Jan, Laboratory of Organic Chemistry, Institute of Molecular Chemistry, University of Amsterdam, Amsterdam, Neth., *J Chem Soc, Perkin Transactions 1* (16), pp. 1908-1915 (2001).

Etapa AC2: Éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-2-acetoximetil-5-(2-nitro-6-fenetilamino-purin-9-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético

A uma solução agitada resfriada (0 °C) de éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-5-acetoximetil-2-(6-cloro-2-nitro-purin-9-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (**Etapa AC1**) (0,3 g, 0,635 mmol), DIPEA (0,101 g, 0,786 mmol) em THF (10 ml) é adicionado fenetilamina (0,087 g, 0,720 mmol). A mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente embora a agitação tenha continuado durante 1 hora. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é dissolvido em DCM. Esta porção orgânica foi lavada com 1 M de HCl e em seguida concentrada em vácuo para produzir um óleo. A purificação por cromatografia em sílica eluindo com DCM:MeOH (99,25:0,75) fornece o composto do título como um sólido amarelo.

Intermediário AD Etilamida de ácido (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-Amino-2-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico

O composto do título é preparado pelo procedimento de 2-(*Arilalquilamino*)adenosin-5'-Uronamides: *A New Class of Highly Selective Adenosine A2 Receptor Ligands*, Hutchison e outros, Pharm Div, Ciba-Geigy Corp., Summit, NJ, USA, *J Med Chem*, Vol. 33 No. 7, pp. 1919-1924 (1990).

Intermediário AE (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol .

Etapa AE1: cloridrato de éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetóxi-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etil amino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético.

Uma mistura compreendendo éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetóxi-

2-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (WO 99/38877) (1 g, 2,13 mmols), (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (0,321 g, 2,13 mmols) e DIPEA (0,275 g, 2,13 mmols) em DCE (5 ml) é agitada sob uma atmosfera inerte de Argônio durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, 1 M de HCl é adicionado, a porção orgânica é separada e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título o qual é empregado na etapa seguinte sem outra purificação. (MH+ 585,1)

Etapa AE2: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol.

Uma solução de cloridrato de de éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetóxi-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etil amino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (Etapa AC1) (1,194 g, 2,02 mmols) em MeOH/clorofórmio (4 ml, 3:1 MeOH/clorofórmio) é tratada com solução de carbonato de potássio saturado (10 ml). Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação é diluída com DCM/água e a porção orgânica é separada. A porção orgânica é concentrada em vácuo para fornecer o composto do título. (MH+ 501)

Intermediários AF-AH

Estes intermediários a saber,

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AF**);
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-hidróxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AG**); e
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AH**),
- são preparados analogamente ao Intermediário **AE** substituindo-se (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol com a amina apropriada.

Intermediário AI (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol.

Etapa AI1: Éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etil amino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético:

O composto do título é preparado analogamente ao cloridrato de éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetóxi-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etil amino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (Etapa AE1) substituindo-se o éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetóxi-2-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (WO 99/38877) com éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-2-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (WO 98/28319).

Etapa A12: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol

O composto do título é preparado de éster de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-acetóxi-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético (Etapa A11) analogamente a (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol.

Intermediários AJ-AP

Estes intermediários a saber,

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AJ**);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AK**);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AL**);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AM**);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-Cloro-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AN**);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-Cloro-6-[(9*H*-fluoren-9-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AO**); e
- 4-(2-[2-Cloro-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-6-ilamino]-etil)-benzenossulfonamida (Intermediário **AP**),

são preparados analogamente ao Intermediário **AI** substituindo-se (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol com a amina apropriada.

Intermediários AQ-AR

Estes compostos a saber,

- 5 • (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-Cloro-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il}-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AQ**); e
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AR**),
- 10 são preparados analogamente ao Intermediário **AE** substituindo-se (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol com a amina apropriada.

Os seguintes intermediários foram empregados na síntese de alguns dos compostos finais listados na Tabela 1:

Intermediário BA 4-(4-Flúor-fenil)-piperidina.

- 15 Cloreto de 4-(4-Flúor-fenil)-1,2,3,6-tetraidro-piridina (20 g, 93,7 mmols) é dissolvido em MeOH anidroso (200 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio. A solução é em seguida tratada com 10% de paládio sobre carbono (1 g). A mistura de reação é purgada com argônio e colocada sob uma atmosfera de hidrogênio durante à noite. A mistura é em seguida filtrada através de material de filtro de celite™ e o catalisador é lavado com MeOH.
- 20 O filtrado e as lavagens são evaporadas à secura e o resíduo resultante é dividido entre 2 M de NaOH e éter de dietila. As camadas são separadas e a aquosa é extraída com duas outras porções de éter. As porções orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

- 25 **Intermediário BB (3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico.**

- Uma solução agitada de CDI (1,1 g, 6,77 mmols) em DCM (100 ml) é tratada com 3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-ilamina (WO 99/65895; EP 21973) (1 g, 5,64 mmol em 50 ml de DCM) adicionada em gotas durante 30 minutos. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos para produzir o composto do título como uma solução 10 mg/ml em DCM. O composto é empregado na solução em reações

subseqüentes. Esta solução consiste do Intermediário **BB** de imidazol-uréia junto com quantidades variáveis dos correspondentes isocianato e imidazol que resulta na eliminação térmica reversível do imidazol sob as condições de reação. Esta solução é empregada nas etapas subseqüentes uma vez

5 que o intermediário de imidazol-uréia e intermediário de isocianato são igualmente adequados como precursores a uréias.

Intermediário BC éster de etila de ácido 4-[(Imidazol-1-carbonil)-amino]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

Etapas BC1: éster de etila de ácido 4-carbamoil-3,4,5,6-tetraidro-2H-

10 [1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

Uma suspensão agitada compreendendo éster de etila de ácido 6-cloro-nicotínico (1,86 g, 10,0 mmols), piperidina-4-carboxamida (1,54 g, 12,0 mmols) e DIPEA (2,1 ml, 12 mmols) em DMSO (7 ml) é aquecida a 90 °C durante 2 horas. MeOH (8 ml) é em seguida adicionado quando a mistura de reação resfria e o precipitado resultante é filtrado, lavado com água

15 seguido por éter e secado em vácuo (45 °C) para produzir o composto do título como um pó branco.

Etapas BC2: éster de etila de ácido 4-Amino-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

20 Uma solução compreendendo éster de etila de ácido 4-carbamoil-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (2,04 g, 7,36 mmols) e *bis*(trifluoroacetóxi) iodobenzeno (3,80 g, 8,83 mmols) em acetonitrila (13 ml) é tratada com água (5 ml) e aquecida a 65 °C durante 30 horas. O solvente é parcialmente removido em vácuo e a solução resultante é acidificada para pH 1 empregando-se 12 M de HCl. A solução é extraída com

25 EtOAc e esta porção orgânica é descartada. A porção aquosa é basificada para pH 8-9 empregando-se 2 M de solução de carbonato de potássio e em seguida extraída com EtOAc em seguida DCM. As porções orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄) e concentradas em

30 vácuo. O resíduo resultante é triturado com éter seguido por éter /EtOAc (1:1, 5 x 0,7 ml) e secado em vácuo para produzir o produto do título como um sólido não totalmente branco.

Etapas BC3: éster de etila de ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

A uma solução de éster de etila de ácido 4-amino-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (0,103 g, 0,414 mmol) e trietilamina (0,12 ml, 0,828 mmol) em DCM (4,14 ml) é adicionado CDI (0,073 g, 0,455 mmol). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas para fornecer o composto do título como uma 0,1 M de solução em DCM. O composto é empregado na solução em reações subseqüentes. Esta solução consiste do Intermediário **BC** imidazol-uréia junto com quantidades variáveis dos correspondentes isocianato e imidazol que resultam da eliminação térmica reversível de imidazol sob as condições de reação. Esta solução é empregada nas etapas subseqüentes uma vez que o intermediário de imidazol-uréia e o intermediário de isocianato são igualmente adequados como precursores para uréia.

15 **Intermediário BD 1,3-di(*R*)-Pirrolidin-3-il-uréia.**

Etapas BD1: 1,3-*bis*-((*R*)-1-benzil-pirrolidin-3-il)-uréia.

Uma solução compreendendo (*R*)-1-benzil-pirrolidin-3-ilamina (5,0 g, 28,4 mmols) em DCM (10 ml) é tratada com CDI (2,3 g, 14,2 mmols) e a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. O solvente é removido em vácuo e o resíduo resultante é dissolvido em EtOAc. Esta porção é lavada com água seguido por salmoura, secada (MgSO₄) e concentrada *em vácuo* para produzir o composto do título como um sólido alaranjado claro. EM [ESI⁺]: m/z: 379,2 (MH⁺).

Etapas BD2: 1,3-di(*R*)-Pirrolidin-3-il-uréia

25 A uma solução de 1,3-*bis*-((*R*)-1-benzil-pirrolidin-3-il)-uréia (5,34 g, 14,1 mmols) em EtOH (80 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é adicionado hidróxido de paládio sobre carbono (1,07 g). A mistura de reação é purgada com argônio e colocada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 dias tempo após o qual, a mistura é filtrada e o catalisador lavado com EtOH. As porções orgânicas são combinadas e concentradas *em vácuo* para produzir o composto do título como um sólido branco. EM [ESI⁺]: m/z: 199,1 (MH⁺).

Intermediário BE éster de benzila de ácido 4-Pirrolidin-3-il-piperazina-1-carboxílico.

Este composto é preparado empregando-se o procedimento descrito no Pedido de Patente Internacional WO 2002/0445652.

5 **Intermediário BF cloridrato de ((3*R*,4*R*)-4-benzil-pirrolidin-3-il)-metanol.**

Uma solução compreendendo éster de terc-butila de ácido (3*R*,4*R*)-3-benzil-4-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,69 mmol) em dioxano (1 ml) é tratada com 4 M de HCl-dioxano (3,44 ml, 13,7 mmol) e deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido em vácuo para produzir o composto do título. EM (ESI+) *m/z* 192,1 (MH⁺).

Intermediário BG éster de terc-butila de ácido (3-Metilamino-propil)-carbâmico.

O composto do título é preparado pelo procedimento de *The Selective Reaction of Primary Carbonyl Imidazol Containing Compounds: Selective Amide and Carbamate Synthesis*. Rannard and Davis, *Org Lett*, Vol. 2, Nº 14, pp. 2117-2120 (2000).

Intermediário BH 4-benzil-1-(*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil-piperidina.

Etapa BH1: éster de benzila de ácido (*R*)-2-(4-benzil-piperidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico.

Uma solução de Z-D-prolina (10,0 g, 40,1 mmols), 4-benzilpiperidina (7,0 g, 40,1 mmols), hidroxibenzotriazol (5,96 g, 44 mmols) e EDCI (8,46 g, 44 mmols) em DCM (100 ml) é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo é absorvido em EtOAc (200 ml). A solução de EtOAc é lavada com 1 N de HCl, 1 M de carbonato de sódio, água e salmoura e em seguida secada (Na₂SO₄). O solvente é removido em vácuo para produzir o composto do título. EM [ESI+]: *m/z*: 407 (MH⁺).

Etapa BH2: (4-benzil-piperidin-1-il)-(*R*)-pirrolidin-2-il-metanona.

30 A uma solução de éster de benzila de ácido (*R*)-2-(4-benzil-piperidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico (6,62 g, 16,3 mmols) em Me-OH (130 ml) é adicionado hidróxido de paládio sobre carbono (0,5 g) e a

mistura é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio até a reação ter sido concluída. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado *em vácuo* para produzir o composto do título. EM [ESI+]: m/z: 273 (MH⁺).

Etapa BH3: 4-benzil-1-(*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil-piperidina.

- 5 (4-benzil-piperidin-1-il)-(*R*)-pirrolidin-2-il-metanona (4,25 g, 15,6 mmols) é adicionado em gotas a uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (0,89 g, 23,5 mmols) em THF (30 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida ao refluxo durante 16 horas e em seguida deixada resfriar e derramada em gelo. A solução é ajustada ao pH 10 empregando-se hidróxido de sódio aquoso. O produto é extraído em EtOAc e as porções orgânicas são combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas (Na₂SO₄) e concentradas *em vácuo* para produzir o título. EM [ESI+]: m/z: 259 (MH⁺).

Intermediário BI éster de terc-butila de ácido ((2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-pirrolidin-2-ilmetil)-carbâmico.

- 15 **Etapa BI1:** éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-Butóxi-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico.

- Uma mistura compreendendo éster de 1-benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (23,5 g, 72,4 mmols) e trietilamina (10,1 ml, 72,4 mmols) em THF (210 ml) é resfriada a 0°C e tratada com cloroformiato de etila (7,04 ml, 72,4 mmols) durante 10 minutos. Após 20 40 minutos, o sólido branco resultante é filtrado e lavado com THF. O filtrado é resfriado a 0 °C e boroidreto de sódio (9,04 g, 231,7 mmols) é adicionado. MeOH (50 ml) é em seguida adicionada em gotas durante 45 minutos. A mistura de reação é agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente e em seguida tratada com 1 M de HCl (520 ml). Após agitar durante 1,5 hora, a mistura de reação é extraída 3 vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secadas (Na₂SO₄) e concentradas *em vácuo*. O bruto resultante é purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com hexano:EtOAc (7:3) para fornecer o composto do título como um óleo 25 incolor.

Etapa BI2: éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico

Uma suspensão resfriada compreendendo éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-Butóxi-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (19,2 g, 62,5 mmols), ftalimida (9,2 g, 62,5 mmols) e trifenilfosfina (6,7 g, 62,5 mmols) em THF (260 ml) é cuidadosamente tratada em gotas com DEAD (3,7 ml, 62,46 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, outras porções de ftalimida (0,92 g, 6,2 mmols), trifenilfosfina (0,67 g, 6,2 mmols) e DEAD (0,37 ml, 6,2 mmols) são adicionadas. A solução vermelha resultante é agitada em temperatura ambiente durante a noite e o solvente é removido em vácuo. O bruto resultante é purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc:hexano (7:9) para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

Etapa B13: éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-2-aminometil-4-*terc*-butóxi-pirrolidina-1-carboxílico

Éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico (12,8 g, 29,3 mmols) é dissolvido em EtOH (165 ml) e monoidrato de hidrazina (14,2 ml, 322 mmols) é adicionado. Após agitar em temperatura ambiente, uma suspensão branca forma-se. A mistura de reação é aquecida ao refluxo durante 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a suspensão é filtrada e o sólido lavado 4 vezes com EtOH. O filtrado é concentrado *em vácuo* e secado sob vácuo elevado a 40 °C para fornecer o composto do título o qual é empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

Etapa B14: éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-pirrolidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-2-aminometil-4-*terc*-butóxi-pirrolidina-1-carboxílico bruto (12,3 g, ~29,3 mmols) e anidrido de Boc (6,6 g, 30,2 mmols) em DCM (120 ml) é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é sucessivamente lavada com 1 M de HCl, 10% de solução carbonato de sódio e salmoura. As camadas aquosas são extraídas duas vezes com DCM. As porções orgânicas combinadas são secadas (Na₂SO₄) e concentradas *em vácuo*. O bruto resultante é purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com hexano:EtOAc (9:1

aumentando para 7:3) seguido por trituração com hexano:éter de diisopropila 9:1 para fornecer o composto do título como um sólido branco.

Etapla B15: éster de terc-butila de ácido ((2*S*,4*R*)-4-*terc*-Butóxi-pirrolidin-2-ilmetil)-carbâmico

- 5 Uma solução de éster de benzila de ácido (2*S*,4*R*)-4-*terc*-butóxi-2-(*terc*-butóxicarbonilamino-metil)-pirrolidina-1-carboxílico (34,7g, 82,9 mmols) em THF (500 ml) é hidrogenada sobre Pd/C catalítico para fornecer o composto do título após filtragem, evaporação e secagem como um óleo amarelo claro.

10 **Intermediário C** Etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico

- O composto do título pode ser preparado pelo procedimento de Gregson, Michael; Ayres, Barry Edward; Ewan, George Blanch; Ellis, Frank; Knight, John. Preparação dos derivados de diaminopurinilribofuranuronamida como antiinflamatórios. (WO 94/17090)

15 **Intermediário D** 4,4'-(2-Aminoetilideno)*bis*-fenol.

 A preparação deste composto é descrita em (WO 2001/036375).

Intermediário E (*R*)-[1,3']Bipirrolidinila.

Etapla E1: (*R*)-1'-benzil-[1,3']bipirrolidinila.

- 20 Uma solução gelada de 2,5-dimetoxitetraidrofurano (19,11 ml, 0,147 mol) e 6 M de ácido sulfúrico (37,2 ml) em THF (200 ml) é tratada em gotas com (*R*)-(1)-benzil-3-aminopirrolidina (10 g, 0,057 mol) em THF (150 ml) e péletes de boroidreto de sódio (8,62 g, 0,227 mol) simultaneamente, garante a temperatura manter-se abaixo de 10 °C. A mistura de reação é
- 25 deixada aquecer à temperatura ambiente e água (10 ml) é adicionado para auxiliar a dissolução dos péletes de NaOH. Após agitar em temperatura ambiente durante 12 dias, a mistura é resfriada com o emprego em um banho gelado e água é adicionado (500 ml). A solução é basificada por adição de péletes de NaOH (pH<10) e em seguida filtrada sob vácuo. O filtrado é
- 30 extraído com éter de dietila e DCM e as porções orgânicas são combinadas e concentradas *em vácuo*. O resíduo bruto é sonicado em éter de dietila e filtrado sob vácuo. O filtrado é reduzido *em vácuo* novamente e o bruto re-

sultante é dissolvido em acetonitrila (8 ml) e purificado por cromatografia de coluna de fase reversa (Isolute® C18, 0-100% de acetonitrila em água – 0,1% de TFA) para produzir o produto do título.

Etapa E2: (*R*)-[1,3']Bipirrolidinila

- 5 Uma solução de (*R*)-1'-benzil-[1,3']bipirrolidinila (0,517 g, 2,24 mmols) em MeOH (25 ml) sob uma atmosfera de Argônio é tratada com hidróxido de paládio sobre carbono (0,1 g). A mistura de reação é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio e agitada em temperatura ambiente durante à noite e em seguida filtrada através de Celite®. O filtrado é concentrado
- 10 *em vácuo* para produzir o produto do título como um óleo alaranjado escuro.

Intermediário F (5-Metil-piridin-2-il)-(*R*)-pirrolidin-3-il-amina

Etapa F1: 6-((*R*)-1-benzil-pirrolidin-3-ilamino)-nicotinonitrila

- Uma solução de 2-cloro-5-ciano-piridina (0,5 g, 3,6 mmols) em DMF (10 ml) é tratada com 3-*R*-amino-1-*N*-benzil-pirrolidina (0,638 g, 3,6
- 15 mmols) e DIPEA (0,467 ml, 3,6 mmols) e agitada a 50 °C durante 6 horas. A mistura de reação é diluída com água e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados são concentrados *em vácuo* para fornecer o composto do título como um óleo. EM [ESI+]: m/z: 279,1 (MH⁺).

Etapa F2: (5-Metil-piridin-2-il)-(*R*)-pirrolidin-3-il-amina

- 20 O composto do título é preparado analogamente a (4-benzil-piperidin-1-il)-(*R*)-pirrolidin-2-il-metanona (Intermediário BH2).

Intermediário G (*R*)-*N*-Pirrolidin-3-il-nicotinamida

Etapa G1: éster de terc-butila de ácido (*R*)-3-[(Piridina-4-carbonil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico

- 25 Uma solução agitada resfriada (0 °C) de éster de terc-butila de ácido (*R*)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 5,36 mmols) e TEA (1,5 ml, 11,0 mmols) em THF (10 ml) é tratada em gotas durante 1 minuto com cloridrato de cloreto de piridina-3 carbonila (0,935 g, 5,25 mmols). Após 5 minutos, a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada
- 30 durante à noite. A mistura resultante é diluída com EtOAc e lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio saturado seguido por salmoura. A porção orgânica é secada (MgSO₄) e concentrada *em vácuo*. O produto

bruto é purificado por recristalização de EtOAc/iso-hexano para fornecer o produto do título. (MH+ 292,2)

Etapa G2: (R)-N-Pirrolidin-3-il-nicotinamida

Uma solução de éster de terc-butila de ácido (*R*)-3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (1,38 g, 4,74 mmols) em MeOH (2 ml) é tratada com 2 M de HCl (2 ml) e deixada repousar em temperatura ambiente durante à noite. A mistura resultante é diluída com MeOH e concentrada *em vácuo*. A Co-evaporação do resíduo com EtOAc/MeOH seguido por EtOAc puro fornece o composto do título como um sólido branco. (MH+ 192,1)

Intermediário H éster de metila de ácido (*R*)-2-pirrolidin-3-il-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico.

Etapa H1: éster de metila de ácido 2-((*R*)-1-benzil-pirrolidin-3-il)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5- carboxílico.

A uma solução de 3-(*R*)-amino-1-benzilpirrolidona (0,5 g, 2,8 mmols) em acetonitrila (10 ml) sob uma atmosfera inerte de Argônio é adicionado DIPEA (1 ml) seguido por éster de metila de ácido 3,4-*bis*-bromometil-benzóico (1,0 g, 2,9 mmols). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente durante à noite e em seguida diluída com DCM. A reação é extinguida com água e a porção orgânica é separada e concentrada *em vácuo* para fornecer o composto do título como um óleo alaranjado. (MH+ 337,2)

Etapa H2: éster de metila de ácido (*R*)-2-pirrolidin-3-il-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico

O composto do título é preparado analogamente a (4-benzil-piperidin-1-il)-(*R*)-pirrolidin-2-il-metanona (Intermediário **BH2**).

Intermediário I (*R*)-*N*-Pirrolidin-3-il-isonicotinamida.

Etapa I1: éster de terc-butila de ácido (*R*)-3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico

Uma solução agitada resfriada (0°C) de éster de terc-butila de ácido (*R*)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 5,36 mmols) e TEA (1,5 ml, 11,0 mmols) em THF (10 ml) é tratada em gotas durante 1 minuto com clori-

drato de cloreto de piridina-4 carbonila (0,935 g, 5,25 mmol). Após 5 minutos, a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante à noite. A mistura resultante é diluída com EtOAc e lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio saturado seguido por salmoura.

- 5 A porção orgânica é secada (MgSO_4) e concentrada *em vácuo*. O produto bruto é purificado por recristalização de EtOAc/iso-hexano para fornecer o composto do título. (MH+ 292)

Etapa I2: (R)-N-Pirrolidin-3-il-isonicotinamida.

- Uma solução de éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (1,38 g, 4,74 mmols) em MeOH (6 ml) é tratada com 2 M de HCl (5 ml) e deixada repousar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante é diluída com MeOH e adicionada a 12 ml de resina Dowex (50Wx2-200). Após 30 minutos, a resina é lavada com água até neutralizar e em seguida também lavada com MeOH e 2% de amônia. O solvente é removido em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido cristalino (MH+ 192).

Intermediário J Etilamida de ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-carboxílico.

A preparação deste composto é descrita em (WO 94/17090).

- 20 **Intermediário K (R)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidina.**

- 3-(4-flúor-fenil)-pirrolidina racêmica (696 g, 3,7 mols) é suspensa em EtOH (11 L) e aquecida a 55 – 60 °C para fornecer uma solução, depois do que uma solução de ácido (+)-di-O,O-p-tolil tartárico (814 g, 2,1 mols) em EtOH (3 L) é adicionado durante 20 minutos. A solução é resfriada a 0 °C durante 4 horas e agitada durante à noite para fornecer uma suspensão não totalmente branca que é lavada com duas porções de EtOH frio (2 x 450 ml). O sólido resultante é dissolvido em EtOH (9 L) a 60 °C e em seguida resfriado durante 4 horas a 22 °C. A suspensão resultante é filtrada e lavada com duas porções de EtOH (2 x 300 ml). A re-cristalização foi repetida mais duas vezes empregando-se EtOH (6,5 L) para fornecer o produto do título.

Preparação dos Exemplos específicos

Exemplo 1 (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(4-flúor-fenil)-

piperidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.

A uma solução agitada de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (0,15 g, 0,31 mmol) em DMSO (2 ml) é adicionado DIPEA (0,12 g, 1,24 mmol) e 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (0,16 g, 0,94 mmol). A mistura de reação é agitada a 140°C durante à noite e em seguida deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura é diluída com EtOAc e lavada com água (4 x 10 ml). A porção orgânica é secada (MgSO₄) e concentrada *em vácuo*. O resíduo bruto é purificado por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título como um sólido marrom.

Exemplos 2-5

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 2);
- trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (Exemplo 3);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[3-(4-Metóxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 4); e
- trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (Exemplo 5),

são preparados por um procedimento análogo ao Exemplo 1 substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina com a amina apropriada.

Exemplo 6 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*S*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.

Uma solução agitada de trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-

2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (0,5 g, 0,79 mmol) em DCM (2 ml) é tratada com TFA (1,5 ml) e agitada durante 30 minutos. O solvente é removido em vácuo e o óleo resultante é dissolvido em MeOH e concentrado novamente *em vácuo*. Este processo é repetido
 5 duas vezes para produzir o composto do título.

Exemplo 7 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 6
 10 substituindo-se trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico com trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-
 15 pirrolidin-3-il}-carbâmico.

Exemplo 8 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.

Etapa 1: éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidin-3-il}-carbâmico.
 20

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina com éster de terc-butila de ácido (*R*)-piperidin-3-il-carbâmico.

Etapa 2: trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.
 25

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 6 substituindo-se trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico com éster de
 30 terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidin-3-il}-

carbâmico.

Exemplo 9 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-uréia.

- 5 Uma solução agitada de trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (0,03 g, 0,05 mmol) em tolueno/álcool de isopropila (6 ml de 2:1 tolueno:álcool de isopropila) é tratada com trietilamina (0,0094 g, 0,09 mmol) seguido por (3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida de
10 ácido imidazol-1-carboxílico (2,09 ml de uma solução 10 mg/ml em DCM, 0,08 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante dois dias, o solvente é removido sob pressão reduzida e o produto é purificado por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do
15 título.

Exemplo 10 trifluoroacetato de éster de etila de ácido 4-(3-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidrometil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

- 20 O composto do título é preparado pelo mesmo procedimento como o Exemplo 9 substituindo-se o (3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico com éster de etila de ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

- 25 **Exemplo 11** trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia.

- A uma solução agitada de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (0,05 g, 0,1 mmol) e iodeto de sódio (0,016 g, 0,1 mmol) em acetonitrila: NMP (1,0 ml de
30 uma solução 1:1) é adicionado 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (0,041 g, 0,2 mmol) e DIPEA (0,05 ml, 0,26 mmol). A mistura de reação é aquecida a

160°C durante 30 minutos em um microondas. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) fornece o composto do título.

Exemplos 12-27

- 5 Estes compostos a saber,
 - trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[1,4]diazepan-1-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 12);
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 13);
- 10 • trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (Exemplo 14);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exem-
15 plo 15);
- éster de terc-butila de ácido {1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-
pirrolidin-3-il}-metil-carbâmico (Exemplo 16);
- trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido 5-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-
20 diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (Exemplo 17);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*S*)-2-
hidroximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (E-
xemplo 18);
- 25 • (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-2-hidroximetil-pirrolidin-
1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 19);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-3-
metilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (E-
xemplo 20);
- 30 • trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-6-
(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exem-
plo 21);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 22); e

- trifluoroacetato de éster de etila de ácido (*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidina-3-carboxílico (Exemplo 23),

são preparados analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com a amina apropriada.

Exemplo 24 trifluoroacetato de éster de benzila de ácido 4-(((*R*)-3-(3-
10 {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidina-3-il}-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-amino)-piperidina-1-carboxílico.

Uma solução agitada de trifluoroacetato de 1-(((*R*)-1-[9-
15 ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (0,015 g, 0,02 mmol) em THF (2 ml) é tratada com carboxilato de benzil-4-isocianatotetraidro-1(2*H*)-piridina (0,01 g, 0,08 mmol) e trietilamina (0,004 g, 0,04 mmol). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante à noite e em seguida o solvente é removido em vácuo. A purificação por
20 cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título.

Exemplo 25 trifluoroacetato de ácido 4-(3-(((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-
25 diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico.

trifluoroacetato de éster de etila de ácido 4-(3-(((*R*)-1-[9-
((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidrometil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolindin-3-il)-ureído)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-
30 [1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (0,015 g, 0,02 mmol) é dissolvido em metanol (2 ml) e em seguida tratado com hidróxido de lítio (0,004 g, 0,33 mmol). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante à noite e o sol-

vente removido em vácuo. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo primeiro com água e em seguida com metanol produz o composto do título.

Exemplo 26 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-amino-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol.

O composto do título é preparado pelo mesmo procedimento como o Exemplo 11 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol e substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com dimetil-(*S*)-pirrolidin-3-il-amina.

Exemplo 27 trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{6-amino-2-[3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico.

Etapa 1: Etilamida de ácido (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-{6-amino-2-[3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidin-1-il]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico

Etilamida de ácido (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico (0,1 g, 0,261 mmol) e 3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidina (WO 2003/077907) (0,128 g, 0,574 mmol) são tratados com NMP (0,1 ml) e aquecidos a 165 °C durante a noite. A purificação por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc:hexano (1:1) seguido por MeOH/EtOAc (1:10) fornece o composto do título como um óleo amarelo.

Etapa 2: trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{6-amino-2-[3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico

Uma solução de etilamida de ácido (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-{6-amino-2-[3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidin-1-il]-7*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico (0,016 g, 0,028 mmol) em dioxano (5 ml) é tratada com HCl (5 ml de uma solução aquosa a 2 M). A

mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido em vácuo e a purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) produz o composto do título.

5 **Exemplo 28** trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{6-amino-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico.

O composto do título é preparado pelo mesmo procedimento como o Exemplo 33 substituindo-se 3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidina com (*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidina.

Exemplo 29 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[3-(4-cloro-benzil)-azetidín-1-il]-6-fenetilamino-purin-9-il}-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.

Etapa 1: Éster de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diacetóxi-5-{2-[3-(4-cloro-benzil)-azetidín-1-il]-6-fenetilamino-purin-9-il}-tetraidro-furan-2-ilmetila de ácido acético

O composto do título é preparado pelo mesmo procedimento como o Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com éster de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-acetóxi-2-acetoximetil-5-(2-nitro-6-fenetilamino-purin-9-il)-tetraidro-furan-3-ila de ácido acético e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina com 3-(4-cloro-benzil)-azetidina (WO 2003/077907).

Etapa 2: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[3-(4-Cloro-benzil)-azetidín-1-il]-6-fenetilamino-purin-9-il}-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol

Uma solução de éster de metila de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diacetóxi-5-{2-[3-(4-cloro-benzil)-azetidín-1-il]-6-fenetilamino-purin-9-il}-tetraidro-furan-2-ila de ácido acético (0,0025 g, 0,0004 mmol) em MeOH (1 ml) é tratada com carbonato de potássio (0,002 g, 0,014 mmol). A mistura de reação é concentrada *em vácuo* e a purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título.

Exemplo 30 trifluoroacetato de éster de benzila de ácido 4-{1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-

difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazina-1-carboxílico.

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina com éster de benzila de ácido 4-pirrolidin-3-il-piperazina-1-carboxílico.

5 **Exemplo 31** **(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(3-piperazin-1-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol.**

A uma solução compreendendo trifluoroacetato de éster de benzila de ácido 4-{1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (0,02 g, 23,6 µmols) em etanol (2 ml) é adicionado paládio sobre carbono (10% peso/peso) (0,005 g) e a mistura de reação é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 19 horas e filtrada através de Celite®. O filtrado é concentrado *em vácuo* para produzir o composto do título como um sólido.

15 **Exemplos 32-56**

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de (3R,4R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidina-3,4-diol (Exemplo 32);
- trifluoroacetato de (3S,4S)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidina-3,4-diol (Exemplo 33);
- trifluoroacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 34);
- trifluoroacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-pirrolidin-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 35);
- trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (Exemplo 36);
- trifluoroacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-6-(2,2-

difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 37);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo

5 38);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-imidazol-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 39);

- trifluoroacetato de éster de metila de ácido 1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-

10 il]-pirrolidina-3-carboxílico (Exemplo 40);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((3*R*,4*R*)-3-benzil-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 41);

- trifluoroacetato de (4-benzil-piperidin-1-il)-{(S)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-2-il}-metanona (Exemplo 42);

15

- trifluoroacetato de éster de metila de ácido (2*S*,4*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico (Exemplo 43);

20

- trifluoroacetato de 1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirazolidin-3-ona (Exemplo 44);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-

25

diol (Exemplo 45);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-2-fenilaminometil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 46);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-2-

30

metoximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 47);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-2-

(hidróxi-difenil-metil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 48);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(1*S*,4*S*)-5-(4-flúor-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-

5 tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 49);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-piperazin-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 50);

- trifluoroacetato de {4-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperazin-1-il}-

10 furan-2-il-metanona (Exemplo 51);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 52);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 53);

- trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(2*S*,4*R*)-4-*terc*-Butóxi-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-2-ilmetil}-carbâmico (Exemplo 54);

20 • trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(*R*)-2-(4-benzil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 55); e

25 • trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-benzil-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 56),

são preparados analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com a amina apropriada. As aminas que são empregadas para preparar estes Exemplos são descritas aqui ou são comercialmente disponíveis ou preparadas por métodos padrões.

30 **Exemplo 57** cloridrato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-[(*R*)-3-pirrolidin-3-ilureído]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-carboxílico

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Intermediário **C**) e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (Intermediário **BA**) com 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Intermediário **BD**).

Exemplo 58 trifluoroacetato de éster de metila de ácido 4-[(*R*)-3-(3-[(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico.

Uma suspensão compreendendo cloridrato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-[(*R*)-3-pirrolidin-3-ilureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Exemplo 57) (0,144 g, 0,2 mmol), benzoato de metil-4-clorocarbonila (0,059 g, 0,3 mmol) e TEA (83 µL, 0,6 mmol) em THF (2 ml) e NMP (0,6 ml) é agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente é removido em vácuo e a purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) fornece o composto do título.

Exemplo 59 trifluoroacetato de éster de metila de ácido 4-[(*R*)-3-(3-[(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico.

Uma solução de trifluoroacetato de éster de metila de ácido 4-[(*R*)-3-(3-[(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico (Exemplo 58) (0,05 g, 0,05 mmol) em MeOH (1 ml) é tratada com hidróxido de potássio (0,029 g, 0,52 mmol) em água (0,29 ml). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente é em seguida removido em vácuo. A purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) fornece o com-

posto do título.

Exemplos 60-64

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 60);
 - trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 61);
 - trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 62);
 - trifluoroacetato de éster de metila de ácido 2-[(*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico (Exemplo 63); e
 - trifluoroacetato de *N*-[(*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-nicotinamida (Exemplo 64),
- são preparados analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (WO 98/28319) e substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com a amina cíclica apropriada.

Exemplos 65-73

Estes compostos a saber,

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-((*S*)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 65);
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 66);

- *N*-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (Exemplo 67);
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 68);
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-((*S*)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 69);
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 70);
 - *N*-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (Exemplo 71);
 - trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Exemplo 72); e
 - trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-nicotinamida (Exemplo 73),
- são preparados analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com o intermediário apropriado (descrito aqui) e substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com o derivado de 3-(*R*)-aminopirrolidina apropriado. As preparações das aminas que não são comercialmente disponíveis são descritas na seção de intermediários.

Exemplo 74 *N*-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida.

Etapa 1: trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((3*aR*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-etilcarbamoil-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 11 subs-

tituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol com etilamida de ácido (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico (WO 96/02553) e substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com (*R*)-*N*-pirrolidin-3-il-isonicotinamida (Intermediário I).

Etapas 2: *N*-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-isonicotinamida

O composto do título é preparado analogamente ao Exemplo 6 substituindo-se trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico com trifluoroacetato de *N*-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((3*aR*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-etilcarbamoil-2,2-dimetil-tetraidro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-isonicotinamida.

Exemplo 75 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia.

Etapas 1: trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 6 empregando-se éster de terc-butila de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbâmico que é preparado do Intermediário **AL** e éster de terc-butila de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbâmico.

Etapas 2: trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia

Uma solução compreendendo trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (20,4 mg, 0,034 mmol) e isocianato de 3-piridila (4,1 mg, 0,034 mmol) em clorofórmio/DMSO (1 ml) é agitada em

temperatura ambiente durante 3 horas. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título.

Exemplo 76 trifluoroacetato de *N*-{((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida.

Etapas 1: etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-((*R*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-carboxílico

Este composto é preparado do Intermediário J analogamente ao trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 75, *Etapas 1*).

Etapas 2: trifluoroacetato de *N*-{((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida

Uma mistura de reação compreendendo etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (*Etapas 1*) (30 mg, 0,052 mmol) e cloreto de 6-morfolinonicotinila (35 mg, 0,156 mmol) em THF (1 ml) é tratada com TEA (134 µL, 0,96 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura resultante é diluída com THF (4 ml) e em seguida filtrada. O filtrado é concentrado *em vácuo* e em seguida tratado com DMSO (0,4 ml). A suspensão resultante é filtrada novamente e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título.

25 **Exemplos 77-79**

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de *N*-{((*R*)-1-[6-[2,2-*bis*-(4-Hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida (Exemplo 77);
- 30 • trifluoroacetato de *N*-{((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida (Exemplo 78); e

- trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida (Exemplo 79),

são preparados analogamente ao Exemplo 76 substituindo-se o Intermediário J com o intermediário apropriado.

Exemplo 80 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol .

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário AA) com (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário AL) e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (Intermediário BA) com (*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidina (Intermediário K).

15 **Exemplos 81-83**

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de 4-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperazin-2-ona (Exemplo 81);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 82); e
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 83),

são preparados analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com a amina apropriada.

Exemplo 84 trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-carboxílico.

Uma mistura de reação compreendendo etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-

- 9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Exemplo 76, *Etapas* 1) (19,6 mg, 0,03 mmol), éster de fenila de ácido piridin-4-ilmetil-carbâmico (6,5 mg, 0,03 mmol) e DIPEA (18,3 mg, 0,14 mmol) em NMP (0,5 ml) é aquecida a 110 °C. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) fornece o composto do título.

Exemplos 85 e 86

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia (Exemplo 85); e
 - trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia (Exemplo 86),
- são preparados analogamente ao Exemplo 84 substituindo-se etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Exemplo 76, *Etapas* 1) com o intermediário apropriado (preparado analogamente ao Exemplo 76, *Etapas* 1).

Exemplos 87-98

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 87);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 88);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 89);
- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-

tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 90);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 91);

5 • trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 92);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 93);

10

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 94);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(9*H*-fluoren-9-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 95);

15

- trifluoroacetato de 4-(2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-6-ilamino]-etil)-benzenossulfonamida (Exemplo 96);

20 • trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 97);

- trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 98),

25

são preparados analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AA**) com o intermediário apropriado (as preparações dos quais são descritas aqui) e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (Intermediário **BA**) com dimetil-(*R*)-pirrolidin-3-il-amina.

30

Exemplos 99-110

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 99);
- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-Etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-(1-etil-propilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 100);
- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 101);
- 10 • trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 102);
- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(1-Etil-propilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 103);
- 15 • trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 104);
- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 105);
- 20 • trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 106);
- 25 • trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(9*H*-fluoren-9-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 107);
- trifluoroacetato de 4-(2-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-2-[(*R*)-3-((*R*)-3-pirrolidin-3-ilureído)-pirrolidin-1-il]-9*H*-purin-6-ilamino}-etil)-benzenossulfonamida (Exemplo 108);
- 30 • trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-Etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il]-

pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 109); e

- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Exemplo 110),

5 são preparados analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AA**) com o intermediário apropriado (as preparações dos quais são descritas aqui) e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (Intermediário **BA**) com 1,3-di-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Intermediário **BD**).

10 **Exemplo 111** trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia.

Etapas 1: trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-

15 diol

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 6 empregando-se trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido ((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbâmico que é preparado do Intermediário **AH** e éster de terc-butila de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbâmico.

Etapas 2: trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia.

25 Uma solução compreendendo trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (21 mg, 0,04 mmol) DIPEA (1 ml) e éster de fenila de ácido piridin-4-ilmetil-carbâmico (WO 99/18073) (8 mg, 0,04 mmol) em NMP (1 ml) sob uma atmosfera inerte de Argônio é aquecida a 30 120 °C durante a noite. A purificação por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título.

Exemplo 112 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 111 substituindo-se trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol com trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 75, *Etapa 1*).

10 **Exemplos 113 e 114**

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (Exemplo 113); e
- 15 • trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (Exemplo 114),
preparado analogamente ao Exemplo 11 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-
20 diol com o intermediário apropriado (descrito aqui) e substituindo-se 1,3-di(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia com (*R*)-*N*-pirrolidin-3-il-isonicotinamida (Intermediário I).

Exemplo 115 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-
25 purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 75 substituindo-se trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol com trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-
30 diol (Exemplo 111, *Etapa 1*).

Exemplo 116 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-uréia.

Uma mistura de reação compreendendo trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 111, *Etapa 1*) (20mg, 0,034 mmol), cloroformiato de fenila (10 mg, 0,069 mmol) e carbonato de potássio (9 mg, 0,069 mmol) em THF (0,5 ml) é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida 2-amino metilpiridina (10 mg, 0,108 mmol) é adicionado, a mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante a noite. DMSO (0,5 ml) é adicionado e a mistura é aquecida a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura é purificada por cromatografia de coluna de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila:água (0,1% de TFA) (gradiente de 0-100% de acetonitrila) para fornecer o composto do título.

15 **Exemplos 117 e 118**

Estes compostos a saber,

- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-uréia (Exemplo 117); e
- 20 • trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(3-piridin-3-il-ureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico (Exemplo 118),

são preparados analogamente ao Exemplo 116 substituindo-se trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Exemplo 111, *Etapa 1*) com trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol e trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico, respectivamente.

Exemplo 119 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-

9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 75 substituindo-se éster de terc-butila de ácido ((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbâmico com (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidróxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol o qual é preparado do Intermediário **AK** e éster de terc-butila de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbâmico.

Exemplo 120 cloridrato de 1-((*R*)-1-{6-Amino-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 1 substituindo-se (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-idroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AA**) com (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (Intermediário **AB**) e substituindo-se 4-(4-flúor-fenil)-piperidina (Intermediário **BA**) com 1,3-di-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia (Intermediário **BD**).

Exemplo 121 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia.

Uma solução de trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (60 mg, 0,1 mmol) e cianocarbodiimidato de difenila (24 mg, 0,1 mmol) em DCM (2,0 ml) é tratada com TEA (14 µL, 0,1 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente é removido em vácuo e a purificação do produto bruto resultante por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc/iso-hexano (0-100%) fornece o produto do título.

Exemplo 122 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N'*-ciano-*N'*-piridin-2-ilmetil-guanidina.

Uma solução de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia (30 mg, 0,04 mmol) e 2-(aminometil)piridina (6 µL, 0,32 mmol) em acetonitrila seco (1,5 ml) é tratada com TEA (22 µL, 0,16 mmol) e aquecida empregando-se radiação de microondas em um reator de microondas Personal Chemistry Emrys® Optimizer a 100 °C durante for 2000 s. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto resultante é dividido entre EtOAc e água. A porção orgânica é separada, seca (Na₂SO₄) e concentrada *em vácuo* para fornecer um óleo alaranjado. A purificação do óleo por HPLC preparativa dirigida por massa fornece o sal de trifluoroacetato o qual é convertido no produto de base livre lavando-se com NaHCO₃/EtOAc.

Exemplo 123 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-*N'*-piridin-3-il-guanidina.

Uma mistura compreendendo 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia (50 mg, 0,07 mmol) e 3-aminopiridina (7 mg, 0,07 mmol) em THF seco (2 ml) e cat. DMAP é aquecida empregando-se radiação de microondas em um reator de microondas Personal Chemistry Emrys® Optimizer a 120 °C durante 1 hora. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto resultante é dividido entre EtOAc e água. A porção orgânica é separada, seca (Na₂SO₄) e concentrada *em vácuo* para fornecer um óleo amarelo. A purificação do óleo por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc/iso-hexano (30-100% de EtOAc) fornece o produto do título como um sólido amarelo.

Exemplo 124 3-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-ilamino)-4-Metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 123 substituindo-se 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia com trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-

amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol e substituindo-se 3-aminopiridina com 3,4-dimetóxi-3-ciclobuteno-1,2-diona. A reação é realizada em EtOH absoluto.

Exemplo 125 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-4-hidróxi-benzamidina.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 123 substituindo-se 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia com trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol e substituindo-se 3-aminopiridina com etil-4-hidroxibenzimidato.

Exemplo 126 3-[*N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-*N'*-ciano-guanidino]-benzenossulfonamida.

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 123 substituindo-se 3-aminopiridina com sulfonamida de 3-aminobenzeno.

Exemplo 127 Éster de metila de ácido *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-oxalâmico.

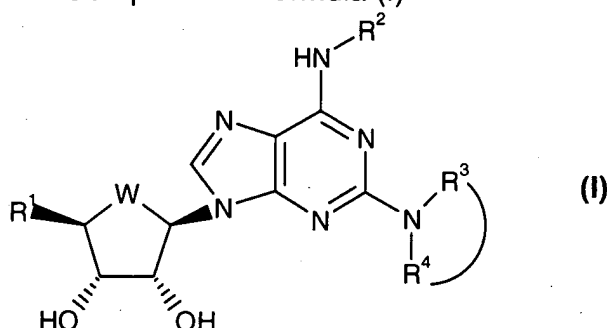
Uma solução resfriada (0°C) de trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol (50 mg, 0,084 mmol), TEA (23 µL, 0,16 mmol) e cat. DMAP em THF seco (3 ml) é tratada em gotas com cloreto de metil oxalila (9,2 µL, 0,1 mmol). Após 30 minutos, a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente e depois disso, saciada pela adição de água. A mistura é extraída duas vezes com EtOAc e as porções orgânicas combinadas são secadas (Na₂SO₄) e concentradas *em* vácuo para fornecer um óleo amarelo. A purificação do óleo por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc/iso-hexano (0-100% de EtOAc) fornece o produto do título como um sólido amarelo.

Exemplo 128 Ácido *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-oxalâmico.

Uma solução de éster de metila de ácido *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-oxalâmico (Exemplo 127) (20 mg, 0,029 mmol) em MeOH (1 ml) é tratada com 5 M de solução de hidróxido de potássio (0,5 ml). Após agitar em temperatura ambiente durante 20 minutos, o solvente é removido em vácuo. O resíduo bruto é dissolvido em água e extraído duas vezes com EtAcO. O aquoso é em seguida acidificado para pH 1 com HCl concentrado e reextraído com EtOAc. As porções orgânicas são combinadas, secadas e concentradas *em vácuo* para fornecer o composto do título como um sólido amarelo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

- 5 W é selecionado de CH₂ e O;

- R¹ é selecionado de CH₂OH, CH₂-O-C₁-C₈-alquila, C(O)-O-C₁-C₈-alquila, C(O)NH₂, C(O)-NH-C₁-C₈-alquila e um anel heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquila;

R² é hidrogênio ou C₁-C₈-alquila opcionalmente substituído por hidróxi ou C₆-C₁₀-arila;

- R³ e R⁴, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o átomo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁵;

- R⁵ é selecionado de OH, C₁-C₈-alquila opcionalmente substituído por OH, C₁-C₈-alcóxi, C₇-C₁₄-aralquila opcionalmente substituído com OH, O-C₁-C₈-alquila, halogênio C₆-C₁₀-arila, ou O-C₆-C₁₀-arila, C₁-C₈-alcóxi, C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituído por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou -halogênio, O-C₆-C₁₀-arila opcionalmente substituído por OH, C₁-C₈-alquila, O-C₁-C₈-alquila ou -halogênio, NR^{5a}R^{5b}, NHC(O)R^{5c}, NHS(O)₂R^{5d}, NHS(O)₂R^{5e}, NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}, NR⁵ⁱC(O)OR^{5j}, C₁-C₈-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₈-alquil)aminocarbonila, COOR^{5k}, C(O)R^{5l} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de

anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por COOR^{5m} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} e R^{5i} são, independentemente, H, C_1 - C_8 -alquila ou C_6 - C_{10} -arila;

- 5 R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, C_1 - C_8 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $0\text{-}3\text{R}^6$;

- 10 R^{5k} é H, C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5l} é C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila, NHR^7 ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

- 15 R^{5m} é H, C_1 - C_8 -alquila ou C_7 - C_{14} -aralquila;

- R^6 é selecionado de OH, C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído por OH, C_7 - C_{14} -aralquila opcionalmente substituído com OH, O-C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila, ou O-C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituído por OH, C_1 - C_8 -alquila, O-C_1 - C_8 -alquila ou -halogênio, O-C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituído por OH, C_1 - C_8 -alquila, O-C_1 - C_8 -alquila ou -halogênio, $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, NHC(O)R^{6c} , $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{6d}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{6e}$, $\text{NR}^{6f}\text{C(O)NR}^{6g}\text{R}^{6h}$, $\text{NR}^{6i}\text{C(O)OR}^{6j}$, C_1 - C_8 -alquilcarbonila, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, $\text{di(C}_1\text{-C}_8\text{-alquil)aminocarbonila}$, COOR^{6k} , C(O)R^{6l} , C(O)NHR^{6m} e um grupo heterocíclico de 3-10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $0\text{-}3\text{R}^8$;
- 20
- 25

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6f} , R^{6h} e R^{6i} são, independentemente, H, C_1 - C_8 -alquila ou C_6 - C_{10} -arila;

- 30 R^{6d} , R^{6e} , R^{6g} , R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C_1 - C_8 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por COOR^9 ;

R^{6k} é H, C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

5 R^{6l} é C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{10}$;

10 R^7 é $COOR^{7a}$ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{7b}$; e

R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 e R^{10} são selecionados de H, C_1 - C_8 -alquila e C_7 - C_{14} -aralquila.

15 2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

W é selecionado de CH_2 e O;

20 R^1 é selecionado de CH_2OH , $C(O)-NH-C_1-C_8$ -alquila e um anel heterocíclico de 3 ou 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquila;

R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído por C_6 - C_{10} -arila;

25 R^3 e R^4 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o átomo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^5$;

30 R^5 é selecionado de OH, C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído por OH, C_1 - C_8 -alcóxi, C_7 - C_{14} -aralquila opcionalmente substituído com OH, O- C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila, ou O- C_6 - C_{10} -arila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituído por OH, C_1 - C_8 -alquila, O- C_1 - C_8 -alquila ou halogênio, O- C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituído por OH, C_1 - C_8 -alquila, O- C_1 - C_8 -

alquila ou halogênio, $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{NHC(O)}\text{R}^{5c}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{5d}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{5e}$, $\text{NR}^{5f}\text{C(O)}\text{NR}^{5g}\text{R}^{5h}$, $\text{NR}^{5i}\text{C(O)}\text{OR}^{5j}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilcarbonila}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alcoxicarbonila}$, $\text{di(C}_1\text{-C}_8\text{-alquil)aminocarbonila}$, COOR^{5k} , $\text{C(O)}\text{R}^{5l}$ e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de
 5 anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por COOR^{5m} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} e R^{5i} são, independentemente, H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$;

R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou um
 10 grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R^6 ;

R^{5k} é H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado
 15 do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5l} é $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$, NHR^7 ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5m} é H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou $\text{C}_7\text{-C}_{14}\text{-aralquila}$;

R^6 é selecionado de OH, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ opcionalmente substituído
 20 por OH, $\text{C}_7\text{-C}_{14}\text{-aralquila}$ opcionalmente substituído com OH, $\text{O-C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$, ou $\text{O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alcóxi}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$ opcionalmente substituído por OH, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou halogênio, $\text{O-C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$ opcionalmente substituído por OH, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou
 25 halogênio, $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, $\text{NHC(O)}\text{R}^{6c}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{6d}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{6e}$, $\text{NR}^{6f}\text{C(O)}\text{NR}^{6g}\text{R}^{6h}$, $\text{NR}^{6i}\text{C(O)}\text{OR}^{6j}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilcarbonila}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alcoxicarbonila}$, $\text{di(C}_1\text{-C}_8\text{-alquil)aminocarbonila}$, COOR^{6k} , $\text{C(O)}\text{R}^{6l}$, $\text{C(O)}\text{NHR}^{6m}$ e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R^8 ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6f} , R^{6h} e R^{6i} são, independentemente, H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquila}$ ou $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-arila}$;

R^{6d} , R^{6e} , R^{6g} , R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C_1 - C_8 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $0-3R^9$;

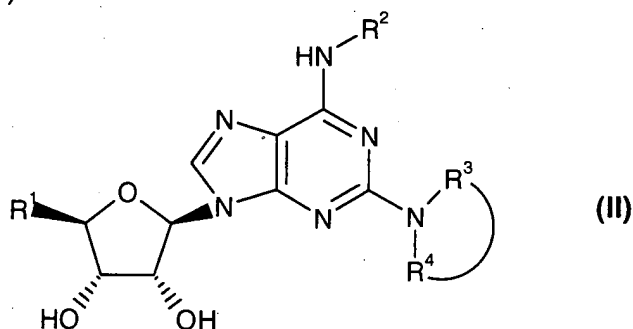
5 R^{6k} é H, C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{6l} é C_1 - C_8 -alquila, C_6 - C_{10} -arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{10}$;

R^7 é $COOR^{7a}$ ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $COOR^{7b}$; e

15 R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 e R^{10} são selecionados de H, C_1 - C_8 -alquila e C_7 - C_{14} -aralquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que o composto é da fórmula (II)



20 em que

R^1 é selecionado de CH_2OH , $C(O)-NH-C_1$ - C_4 -alquila e um anel heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquila;

25 R^2 é hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituído por C_6 - C_8 -arila;

R^3 e R^4 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo o átomo de nitrogênio indicado como um heteroátomo de anel e opcionalmente pelo menos um outro átomo de nitrogênio de anel, opcionalmente substituído por pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^5$, o grupo heterocíclico sendo saturado ou compreendendo um anel heterocíclico saturado fundido a um anel carbocíclico ou sendo um grupo insaturado de 5 membros;

R^5 é selecionado de OH, C_1-C_4 -alquila opcionalmente substituído por OH, C_1-C_4 -alcóxi, C_6-C_{10} -arila opcionalmente substituído por halogênio, $O-C_6-C_{10}$ -arila opcionalmente substituído por halogênio, $NR^{5a}R^{5b}$, $NHC(O)R^{5c}$, $NHS(O)_2R^{5d}$, $NHS(O)_2R^{5e}$, $NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}$, $NR^{5i}C(O)OR^{5j}$, C_1-C_4 -alquilcarbonila, C_1-C_4 -alcoxycarbonila, $di(C_1-C_4\text{-alquil})aminocarbonila$, $COOR^{5k}$, $C(O)R^{5l}$ e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre opcionalmente substituído por $COOR^{5m}$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} e R^{5i} são, independentemente, H, C_1-C_4 -alquila ou C_6-C_{10} -arila;

R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} e R^{5j} são, independentemente, C_1-C_4 -alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por $O-3R^6$;

R^{5k} é H, C_1-C_4 -alquila ou C_6-C_{10} -arila;

R^{5l} é C_1-C_4 -alquila, C_6-C_{10} -arila, NHR^7 ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{5m} é H, C_1-C_4 -alquila ou C_7-C_{14} -aralquila;

R^6 é selecionado de OH, C_1-C_4 -alquila opcionalmente substituído por OH, C_6-C_{10} -arila opcionalmente substituído por OH, C_1-C_4 -alquila, $O-C_1-C_4$ -alquila ou halogênio, $O-C_6-C_{10}$ -arila opcionalmente substituído por OH, C_1-C_4 -alquila, $O-C_1-C_4$ -alquila ou halogênio, $NR^{6a}R^{6b}$, $NHC(O)R^{6c}$,

NHS(O)₂R^{6d}, NHS(O)₂R^{6e}, NR^{6f}C(O)NR^{6g}R^{6h}, NR⁶ⁱC(O)OR^{6j}, C₁-C₄-alquilcarbonila, C₁-C₈-alcoxicarbonila, di(C₁-C₄-alquil)aminocarbonila, CO-OR^{6k} e C(O)R^{6l}, C(O)NHR^{6m} e um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consis-

5 tindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁸; R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6f}, R^{6h} e R⁶ⁱ são, independentemente, H, C₁-C₄-alquila ou C₆-C₁₀-arila;

R^{6d}, R^{6e}, R^{6g}, R^{6j} e R^{6m} são, independentemente, C₁-C₄-alquila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um he-

10 teroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por 0-3R⁹;

R^{6k} é H, C₁-C₄-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

15 R^{6l} é C₁-C₄-alquila, C₆-C₁₀-arila ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por COOR¹⁰;

R⁷ é COOR^{7a} ou um grupo heterocíclico de 3 a 10 membros con-

20 tendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído por COOR^{7a}; e

R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são selecionados de H, C₁-C₄-alquila e C₇-C₁₄-aralquila.

4. Composto da fórmula (I) selecionado de:

25 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(4-flúor-fenil)-piperidin-1-il]-purin-9-il}-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

30 trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[3-(4-metóxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

5 trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*S*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

10 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

15 trifluoroacetato de {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-(3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-uréia;

trifluoroacetato de éster de etila de ácido 4-(3-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidrometil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolindin-3-il)-ureído)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;

20 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[1,4]diazepan-1-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

25 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidin-3-il}-carbâmico;

30 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

éster de terc-butila de ácido {1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-

hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-
pirrolidin-3-il)-metil-carbâmico;

trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido 5-[9-
((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-
5 etilamino)-9*H*-purin-2-il]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-
diol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-2-hidroximetil-
10 pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
((*R*)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-
diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-
15 il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-dimetilamino-
pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-
3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de etila de ácido (*R*)-1-[9-
20 ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-
etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidina-3-carboxílico;

trifluoroacetato de éster de benzila de ácido 4-[[(*R*)-3-(3-((*R*)-1-
[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-
difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidina-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-
25 amino}-piperidina-1-carboxílico;

trifluoroacetato de ácido 4-(3-((*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-
diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-
il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-Amino-2-((*R*)-3-
30 dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-
3,4-diol;

trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{6-Amino-

2-[3-(3,4-dicloro-fenóxi)-azetidin-1-il]-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;

trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{6-Amino-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[3-(4-Cloro-benzil)-azetidin-1-il]-6-fenetilamino-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de benzila de ácido 4-{1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazina-1-carboxílico;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(3-piperazin-1-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (3*R*,4*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidina-3,4-diol;

trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidina-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-pirrolidin-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(*R*)-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperidin-3-il}-carbâmico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-imidazol-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de metila de ácido 1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-

3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-
purin-2-il]-pirrolidina-3-carboxílico;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((3*R*,4*R*)-3-benzil-4-
hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-
5 tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (4-benzil-piperidin-1-il)-{(S)-1-[9-
((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-
etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-2-il}-metanona;

trifluoroacetato de éster de metila de ácido (2*S*,4*R*)-1-[9-
10 ((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-
etilamino)-9*H*-purin-2-il]-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico;

trifluoroacetato de 1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-
hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-
pirazolidin-3-ona;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
15 ((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-
furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
((*R*)-2-fenilaminometil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-
20 3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
((*R*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-
diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
25 [(*R*)-2-(hidróxi-difenil-metil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-
furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
[(1*S*,4*S*)-5-(4-flúor-fenil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-purin-9-il]-5-
hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-
30 piperazin-1-il-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de {4-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-

hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperazin-1-il}-furan-2-il-metanona;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

5 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(3-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de terc-butila de ácido {(2*S*,4*R*)-4-*tert*-Butóxi-1-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidróxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-2-ilmetil}-carbâmico;

10 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(*R*)-2-(4-benzil-piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((3*S*,4*S*)-3-benzil-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

15 cloridrato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-((*R*)-3-pirrolidin-3-ilureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;

trifluoroacetato de éster de metila de ácido 4-[(*R*)-3-(3-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico;

20 trifluoroacetato de ácido 4-[(*R*)-3-(3-((*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureído)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico;

25 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol};

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-

((*R*)-3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de éster de metila de ácido 2-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico;

trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-nicotinamida;

10 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-((*S*)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

15 *N*-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

20 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-((*S*)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

25 *N*-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida;

trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;

trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-

purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-nicotinamida;

N-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida;

5 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de *N*-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-etilcarbamoil-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;

trifluoroacetato de *N*-{(*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;

trifluoroacetato de *N*-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;

trifluoroacetato de *N*-{(*R*)-1-[6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;

20 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(4-flúor-fenil)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de 4-[9-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-diidroxi-5-hidroximetil-tetraidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9*H*-purin-2-il]-piperazin-2-ona;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((*R*)-3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*R*)-2-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-hidroximetil-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-

3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia;

5 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

20 trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-

25 tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-((*R*)-3-Dimetilamino-

pirrolidin-1-il)-6-[(9*H*-fluoren-9-ilmetil)-amino]-purin-9-il}-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de 4-(2-{2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-6-ilamino}-etil)-benzenossulfonamida;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-purin-9-il}-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-2-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diol;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-Etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-6-(1-etil-propilamino)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-((*S*)-1-benzil-2-hidróxi-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(1-Etil-propilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-metóxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

5 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(9*H*-fluoren-9-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 4-(2-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-Etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-2-[(*R*)-3-((*R*)-3-pirrolidin-3-ilureído)-pirrolidin-1-il]-9*H*-purin-6-ilamino}-etil)-benzenossulfonamida;

10 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-Etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-6-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

15 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Metóxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia;

20 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-uréia;

trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida;

25 trifluoroacetato de *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida;

30 trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia;

trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etil-isoxazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-

- purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-uréia;
- trifluoroacetato de 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-uréia;
- 5 trifluoroacetato de etilamida de ácido (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(*R*)-3-(3-piridin-3-il-ureído)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-carboxílico;
- 1-((*R*)-1-{6-[2,2-*bis*-(4-Hidróxi-fenil)-etilamino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-uréia;
- 10 cloridrato de 1-((*R*)-1-{6-Amino-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(*R*)-pirrolidin-3-il-uréia;
- 1-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-2-fenil-isouréia;
- 15 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-*N'*-piridin-2-ilmetil-guanidina;
- 20 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N*-ciano-*N'*-piridin-3-il-guanidina;
- 3-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-ilamino)-4-metóxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 25 *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-4-hidróxi-benzamidina;
- 3-[*N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidróxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-*N'*-ciano-guanidino]-benzenossulfonamida;
- 30 éster de metila de ácido *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il)-pirrolidin-3-il)-oxalâmico; e

Ácido *N*-((*R*)-1-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-
5 etil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-diidroxi-tetraidro-furan-2-il]-9*H*-purin-2-il)-pirrolidin-3-il)-oxalâmico.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para o emprego como um produto farmacêutico.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-
4 em combinação com um antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamina
10 ou substância de fármaco antitussígeno, o referido composto e a referida substância de fármaco estando na mesma ou diferente composição farmacêutica.

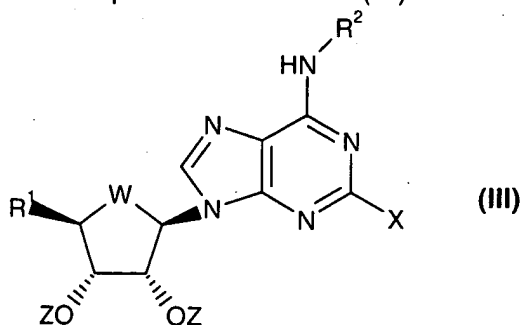
7. Composição farmacêutica compreendendo como ingrediente ativo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4,
15 opcionalmente junto com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

8. Emprego do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada pela ativação do receptor A2A adenosina.

20 9. Emprego do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença das vias aéreas obstrutiva ou inflamatória.

10. Processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou estereoisômeros ou sais farmacêuticamente
25 aceitáveis dos mesmos, o qual compreende as etapas de:

(i) reagir o composto da fórmula (III)



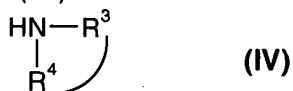
em que

R^1 , R^2 e W são como definidos na reivindicação 1;

Z é H ou um grupo de proteção; e

X é um grupo de partida,

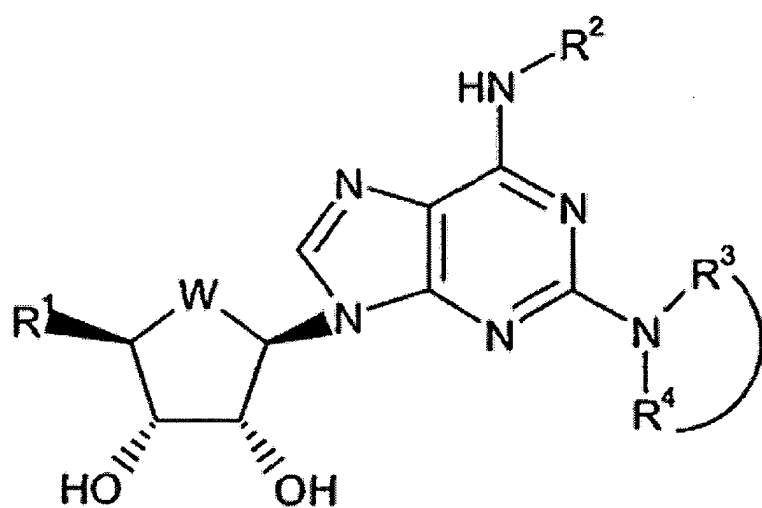
5 com o composto da fórmula (IV)



em que R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 1; e

(ii) remover quaisquer grupos de proteção e recuperar o composto resultante da fórmula (I) na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre.

PL0609198-9

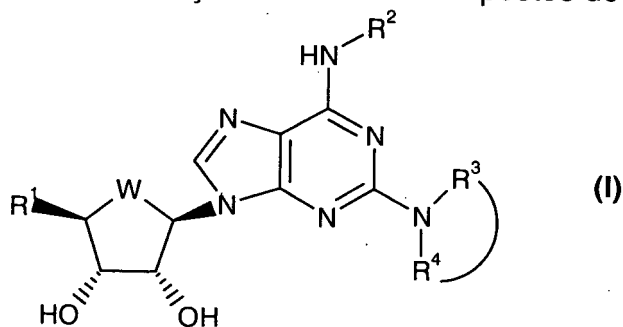


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ADENOSINA TENDO ATIVIDADE DE RECEPTOR A_{2A}".

A presente invenção refere-se a compostos de (I)



- 5 ou estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, onde W, R¹, R², R³ e R⁴ possuem os significados como indicado na especificação, que são úteis para tratar condições mediadas pela ativação do receptor A_{2A} adenosina, especialmente doenças das vias aéreas obstrutivas ou inflamatórias. As composições farmacêuticas que contêm os compostos e um
- 10 processo para preparar os compostos são também descritas.