

(22) Data de pedido: **2006.05.22**

(30) Prioridade(s): **2005.05.20 NZ 54016005**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.01.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.04.04**
087/2012

(73) Titular(es):

**ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF
YESHIVA UNIVERSITY, A DIVISION OF YESHIVA
UNIVERSITY**

**1300 MORRIS PARK AVENUE BRONX NEW
YORK 10461**

US

INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED

NZ

(72) Inventor(es):

VERN L. SCHRAMM

US

GARY BRIAN EVANS

NZ

RICHARD HUBERT FURNEAUX

NZ

PETER CHARLES TYLER

NZ

SIMON PETER HAROLD MEE

NZ

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE NUCLEÓSIDO FOSFORILASES E DE NUCLEOSIDASES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DA FÓRMULA GERAL (I) QUE SÃO INIBIDORES DE PURINA NUCLEÓSIDO FOSFORILASES (PNP), PURINA FOSFORIBOSIL TRANSFERASES (PPRT), 5 ϵ -METILTIOADENOSINA FOSFORILASES (MTAP), 5 ϵ -METILTIOADENOSINA NUCLEOSIDASES (MTAN) E/OU NUCLEÓSIDO HIDROLASES (NH). A INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE À UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS E INFECÇÕES INCLUINDO CANCRO, INFECÇÕES BACTERIANAS, INFECÇÕES PROTOZOÁRIAS E DOENÇAS MEDIADA POR CÉLULA T E A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS COMPOSTOS.

RESUMO

"INIBIDORES DE NUCLEÓSIDO FOSFORILASES E DE NUCLEOSIDASES"

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I) que são inibidores de purina nucleósido fosforilases (PNP), purina fosforibosil transferases (PPRT), 5'-metiltioadenosina fosforilases (MTAP), 5'-metiltioadenosina nucleosidases (MTAN) e/ou nucleósido hidrolases (NH). A invenção também se refere à utilização destes compostos no tratamento de doenças e infecções incluindo cancro, infecções bacterianas, infecções protozoárias e doenças mediada por célula T e a composições farmacêuticas contendo os compostos.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DE NUCLEÓSIDO FOSFORILASES E DE NUCLEOSIDASES"

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se genericamente a determinados análogos de nucleósido, à utilização destes compostos como fármacos, composições farmacêuticas contendo os compostos, processos para preparar os compostos e à utilização dos compostos no tratamento de doenças ou estados em que se pretende inibir a purina fosforibosil transferase, purina nucleósido fosforilase, 5'-metiltioadenosina fosforilase, 5'-metiltioadenosina nucleosidase e/ou nucleósido hidrolase.

ANTECEDENTES

Os documentos US 5985848, US 6066722 e US 6228847 descrevem análogos de nucleósido que são inibidores da purina nucleósido fosforilase (PNP) e purina fosforibosil transferases (PPRT). Os análogos são úteis no tratamento de infecções parasitárias, malignidades de célula T, doenças auto-imunes e distúrbios inflamatórios. Os análogos são também úteis para imunossupressão em transplantação de órgãos.

O documento WO 2000/061783 descreve um processo para preparação de determinados compostos inibidores de PNP. Este pedido reconhece os compostos como inibidores de PNP e aborda

uma necessidade para métodos mais simples de prepará-los. O documento WO 2001/018371 divulga ainda análogos de nucleósido que são inibidores de PNP e PPRT.

Foram também identificados determinados análogos de nucleósido como inibidores potentes de 5'-metiltioadenosina fosforilase (MTAP) e 5'-metiltioadenosina nucleosidase (MTAN). Estas são o objecto dos documentos WO 2003/080620 e WO 2004/018496.

A PNP catalisa a clivagem fosforolítica de ribo- e desoxirribonucleósidos, por exemplo, os de guanina e hipoxantina, para produzir o açúcar-1-fosfato e guanina, hipoxantina ou outras bases de purina correspondentes.

Os humanos deficientes em purina nucleósido fosforilase (PNP) sofrem uma imunodeficiência de célula T específica, devido a uma acumulação de dGTP que impede a proliferação de linfócitos T estimulados. Portanto, os inibidores contra PNP são imunossupressores e activos contra malignidades de célula T e distúrbios proliferativos de célula T.

As nucleósido hidrolases (NH) catalisam a hidrólise de nucleósidos. Estas enzimas não se encontram em mamíferos, mas são necessárias para recuperação de nucleósidos em alguns parasitas protozoários. Alguns parasitas protozoários utilizam, para este fim, nucleósido fosforilases em vez de, ou além de, nucleósido hidrolases. Pode esperar-se que os inibidores de nucleósido hidrolases e fosforilases interfiram com o metabolismo do parasita e, portanto, possam ser empregues de modo útil contra parasitas protozoários.

As MTAP e MTAN funcionam na via biossintética de poliamina, na recuperação de purina em mamíferos e nas vias de *quorum sensing* em bactérias. A MTAP catalisa a fosforólise reversível de 5'-metiltioadenosina (MTA) a adenina e 5-metiltio- α -D-ribose-1-fosfato (MTR-1P). A MTAN catalisa a hidrólise reversível de MTA a adenina e 5-metiltio- α -D-ribose e S-adenosil-L-homocisteína (SAH) a adenina e de S-ribosil-homocisteína (SRH). A adenina formada é subsequentemente reciclada e convertida em nucleótidos. Essencialmente, a única fonte de adenina livre na célula humana é resultado da acção destas enzimas. A MTR-1P é subsequentemente convertida em metionina por sucessivas acções enzimáticas.

A MTA é um produto secundário da reacção que envolve a transferência de um grupo aminopropilo a partir de S-adenosilmetionina descarboxilada para putrescina durante a formação de espermidina. A reacção é catalisada pela espermidina sintase. A espermidina sintase é muito sensível à inibição de produto por acumulação de MTA. Portanto, a inibição de MTAP ou MTAN limita, rigorosamente, a biossíntese de poliamina e das vias de recuperação para adenina nas células. Do mesmo modo, a MTA é o produto secundário da síntese bacteriana de lactonas de homosserina aciladas a partir de S-adenosilmetionina (SAM) e proteínas veículo acilo-acilo, nas quais a subsequente lactonização provoca libertação de MTA e da lactona de homosserina acilada. A lactona de homosserina acilada é uma molécula de *quorum sensing* bacteriano em bactérias, que está envolvida em virulência bacteriana contra tecidos humanos. Trabalho recente identificou um segundo sistema de comunicação (autoindutor 2, AI-2) que é comum em bactérias Gram-positiva e Gram-negativa e, deste modo, propôs-se um "sinal universal" que funciona em comunicação célula-a-célula inter-espécies.

Novamente, a MTAN produz S-ribosil-homocisteína (SRH) que é o precursor de AI-2. A inibição de MTAN ou MTAP em micróbios irá impedir a remoção de MTA e submeter a via a inibição de produto, diminuindo, deste modo, a produção da via *quorum sensing* e diminuindo a virulência de infecções microbianas. A inibição de MTAN em micróbios irá impedir a formação de SRH, diminuindo a produção da segunda via *quorum sensing*.

A deficiência de MTAP devido a uma deleção genética foi referida em muitas malignidades. A perda de função enzimática da MTAP nestas células é conhecida por ser devida a deleções homozigóticas no cromossoma 9 da MTAP intimamente ligada e do gene supressor tumoral *p16/MTS1*. Como a ausência de *p16/MTS1* é provavelmente responsável pelo tumor, a ausência de actividade de MTAP é uma consequência da deleção genética e não é causadora do cancro. No entanto, a ausência de MTAP altera o metabolismo das purinas nestas células, de modo que estas são principalmente dependentes da nova via para o seu fornecimento de purinas. Isto torna estas células anormalmente sensíveis a inibidores como metotrexato, alanosina e azaserina, que bloqueiam a nova via. Portanto, uma terapia de combinação de metotrexato, alanosina ou azaserina com um inibidor de MTAP possuirá propriedades antitumorais anormalmente eficazes.

Os inibidores de MTAP seriam também muito eficazes contra infecção parasitária, tal como malária que infecta os glóbulos vermelhos (RBC), à medida que necessitam da nova via para biossíntese de purinas. Os parasitas protozoários dependem totalmente das purinas produzidas pela via de recuperação para o seu crescimento e propagação. Portanto, os inibidores de MTAP matarão estes parasitas, sem terem qualquer efeito negativo nos RBC do hospedeiro, uma vez que os RBC são células terminalmente

diferenciadas e não sintetizam purinas, produzem poliaminas ou se multiplicam.

A parte açúcar imino dos compostos descritos nas descrições de patente referidas anteriormente possui o átomo de azoto localizado entre C-1 e C-4, de modo a formar compostos 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol. A localização do átomo de azoto no anel de ribitol pode ser crítica para ligação a enzimas. Além disso, a localização da ligação entre a unidade açúcar e o análogo de base nucleósido pode ser crítica para a actividade inibidora da enzima. Os compostos acima descritos possuem essa ligação no C-1 do anel de açúcar.

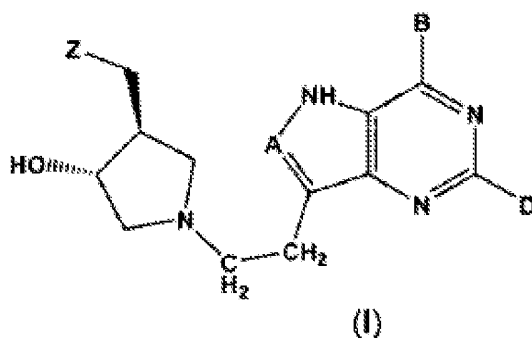
As requerentes também desenvolveram outros inibidores de nucleósido fosforilase e de nucleosidase, em que a localização do átomo de azoto no anel de açúcar é variada e, além disso, em que dois átomos de azoto formam parte do anel de açúcar. Os modos alternativos de ligação da parte de açúcar e do análogo base foram também investigados, resultando numa classe de inibidores em que a unidade de açúcar se liga ao análogo de base nucleósido através de uma ponte metileno. Estes outros inibidores são descritos no documento WO 2004/018496.

No entanto, permanece uma necessidade contínua para novos inibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e NH. Em particular, as requerentes verificaram agora que análogos ligados a etileno dos compostos ligados a metileno acima mencionados são, surpreendentemente, inibidores potentes de PNP. A mesma classe de compostos é antecipada para serem inibidores de PPRT, MTAP, MTAN e NH.

É, portanto, um objectivo da presente invenção proporcionar compostos que são inibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH, ou proporcionar, pelo menos, uma escolha útil.

ELEMENTOS DA INVENÇÃO

Deste modo, num primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um composto da fórmula (I):



em que:

A é N ou CH;

B é OH ou NH₂;

D é H, OH, NH₂ ou SCH₃; e

Z é OH ou SQ, em que Q é um grupo alquilo, aralquilo ou arilo, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de um grupo alquilo, um grupo alcoxilo (em que o grupo alquilo é como definido acima), um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo éster de carboxilato de alquilo e um grupo alquiltio;

ou um seu tautómero; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou uma sua forma éster.

De um modo preferido, A é CH. De um modo alternativo, A é N.

É também preferido que B seja OH. De um modo alternativo, B é NH₂.

É ainda preferido que D seja H. De um modo alternativo, D pode, de um modo preferido, ser NH₂, OH ou SCH₃.

Em alguns compostos preferidos da invenção Z é OH. Noutros compostos preferidos Z é SQ.

Os compostos preferidos adicionais da invenção são aqueles em que Z é OH, A é CH, B é OH e D é H ou NH₂.

Outros compostos preferidos da invenção são aqueles em que Z é SQ, A é CH, B é NH₂ e D é H.

Os compostos preferidos da invenção incluem:

- (i) (3S,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (ii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (iii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
- (iv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-fluoroetiltiometil)-pirrolidina;
- (v) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-hidroxietiltiometil)-pirrolidina;
- (vi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;

- (vii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
- (viii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
- (ix) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclo-hexililtiometil)-pirrolidina;
- (x) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclo-hexilmetiltiometil)-pirrolidina;
- (xi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclopentiltiometil)-pirrolidina;
- (xii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
- (xiii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xiv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xvi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xvii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xviii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)-pirrolidina;
- (xix) (3S,4S)-1-[(9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xx) (3S,4R)-1-[(9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxi) (3S,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxii) (3S,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;

- (xxiii) (3S,4S)-1-[(9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxiv) (3S,4S)-1-[(9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)-pirrolidina;
- (xxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxix) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
- (xxx) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxiii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxiv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;

- (xxxix) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xl) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xli) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xliii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xliv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina; e
- (xlvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

Num segundo aspecto da invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula (I).

Os compostos podem ser úteis no tratamento de uma doença ou estado em que se pretende inibir a purina fosforibosil transferase, purina nucleósido fosforilase, 5'-metiltioadenosina fosforilase, 5'-metiltioadenosina nucleosidase e/ou nucleósido hidrolase.

As doenças ou estados incluem cancro, infecções bacterianas e protozoárias e doenças mediadas por célula T, tais como psoríase, artrite e rejeição de transplante.

Num aspecto adicional da invenção, proporciona-se a utilização de um composto de fórmula (I) no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma ou mais destas doenças ou estados.

Ainda num aspecto adicional da invenção, proporciona-se um método de preparação de um composto de fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

O termo "alquilo" pretende incluir grupos alquilo de cadeia linear e ramificada. A mesma terminologia aplica-se à unidade não aromática de um radical aralquilo. Os exemplos de grupos alquilo incluem: grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo *n*-butilo, grupo *iso*-butilo, grupo *sec*-butilo, grupo *t*-butilo, grupo *n*-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo *n*-hexilo e grupo 1-metil-2-etilpropilo.

O termo "arilo" significa um radical aromático possuindo 4 a 18 átomos de carbono e inclui radicais heteroaromáticos. Os exemplos incluem grupos monocíclicos, assim como grupos fundidos, tais como grupos bicíclicos e grupos tricíclicos. Alguns exemplos incluem grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo azulenilo, grupo heptalenilo, grupo bifenilo, grupo indacenilo, grupo acenaftilo, grupo fluorenilo, grupo fenalenilo, grupo fenantrenilo, grupo antracenilo, grupo ciclopentaciclo-octenilo, grupo benzociclo-

octenilo, grupo piridilo, grupo pirrolilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo benzimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indolizínilo, grupo purínilo, grupo indazolilo, grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo oxazolilo e grupo isoxazolilo.

O termo "aralquilo" significa um radical alquilo que suporta um substituinte arilo.

O termo "halogéneo" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Os profármacos de compostos de fórmula (I) podem ser preparados modificando grupos funcionais presentes nos compostos de modo que as modificações são clivadas *in vivo* para produzir o composto parente. O termo "profármaco", como aqui utilizado, significa um derivado farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I), de modo que uma biotransformação *in vivo* do derivado produz o composto como definido na fórmula (I).

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" pretende aplicar-se a sais não tóxicos derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos, incluindo, por exemplo, os seguintes sais ácidos: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto,

2-hidroxi-etanossulfonato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, *p*-toluenossulfonato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato e undecanoato.

O termo "doente" inclui animais humanos e não humanos.

Descrição de Compostos Inibidores

Os compostos ligados a etileno da invenção são, surpreendentemente, inibidores potentes de PNP. Uma classe de compostos inibidores de PNP contendo ligações metileno é descrita no pedido PCT WO2004/018496 das requerentes. Os compostos ligados a metileno designaram-se para corresponder os estados de transição totalmente dissociados de PNP humano e PNP *Plasmodium falciparum*. As requerentes realizaram investigações detalhadas desta classe ligada a metileno.

Com base no seu conhecimento particular da enzima PNP e das actividades dos compostos ligados a metileno, as requerentes não poderiam prever que compostos ligados a etileno seriam inibidores de PNP potentes ou mesmo que exibiriam, de todo, actividade inibidora de PNP. Foi previamente considerado que a presença do átomo de carbono extra na ligação tornaria inactiva a classe de etileno. Pensou-se que a inclusão de um átomo de carbono extra na ligação prolongaria a distância entre a ribose mímica (a unidade amina) e a unidade base além do comprimento que se verificou ser óptimo para inibição da enzima PNP. Actualmente, a técnica anterior e o prévio conhecimento especial

das requerentes da enzima PNP afasta-se de sintetizar e investigar as actividades dos compostos ligados a etileno. No entanto, apesar da ligação estar fora do comprimento óptimo previsto, os compostos da invenção provam ser, surpreendentemente, inibidores potentes de PNP humana. De facto, um composto da invenção (Composto 1) possui um K_i^* para PNP humana de $0,46 \pm 0,05$ nM, uma potência suficiente para possuir potencial terapêutico.

Síntese de Compostos Inibidores

Os compostos podem ser preparados por qualquer método. No entanto, de um modo preferido, são preparados sintetizando independentemente a unidade amina e a parte base e, em seguida, ligando a parte base ao átomo de azoto no anel da unidade amina. Numa forma de realização preferida, a ligação etileno constrói-se na parte base na forma de uma unidade acetaldeído substituída em 2 e, em seguida, liga-se à unidade amina por meio de uma reacção de aminação redutora.

Aspectos Gerais

Os compostos da invenção são úteis na forma de base livre e na forma de sais.

Será entendido que a representação de um composto de fórmula (I), em que B e/ou D é um grupo hidroxilo, é da forma tautomérica de tipo enol de uma amida correspondente e esta existirá grandemente na forma amida. A utilização da representação tautomérica de tipo enol é simplesmente para

permitir menos fórmulas estruturais para representar os compostos da invenção.

Os compostos activos podem ser administrados a um doente por uma variedade de vias, incluindo oralmente, parentéricamente, por spray de inalação, topicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente ou através de um reservatório implantado. A quantidade de composto a administrar variará vastamente de acordo com a natureza do doente e a natureza e extensão do distúrbio a tratar. Tipicamente a dosagem para um humano adulto estará na gama inferior a 1 a 1000 miligramas, de um modo preferido, 0,1 a 100 miligramas. A dosagem específica necessária para qualquer doente particular dependerá de uma variedade de factores, incluindo a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, etc., do doente.

Para administração oral os compostos podem ser formulados em preparações sólidas ou líquidas, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões e dispersões. Essas preparações são bem conhecidas na técnica, assim como outros regimes de dosagem oral não listados aqui. Na forma de comprimido, os compostos podem ser feitos comprimidos com bases de comprimidos convencionais, tais como lactose, sacarose e amido de milho, em conjunto com um ligante, um agente desintegrante e um lubrificante. O ligante pode ser, por exemplo, amido de milho ou gelatina, o agente desintegrante pode ser amido de batata ou ácido algínico e o lubrificante pode ser estearato de magnésio. Para administração oral na forma de cápsulas, podem ser empregues diluentes, tais como lactose e amido de milho seco. Podem ser adicionados outros componentes, tais como corantes, edulcorantes ou aromatizantes.

Quando são necessárias suspensões aquosas para utilização oral, o ingrediente activo pode ser combinado com veículos, tais como água e etanol e podem ser utilizados agentes emulsionantes, agentes de suspensão e/ou tensioactivos. Podem também ser adicionados corantes, edulcorantes ou aromatizantes.

Os compostos podem também ser administrados por injeção num diluente fisiologicamente aceitável, tal como água ou soro. O diluente pode compreender um ou mais outros ingredientes, tais como etanol, propilenoglicol, um óleo ou um tensioactivo farmacologicamente aceitável.

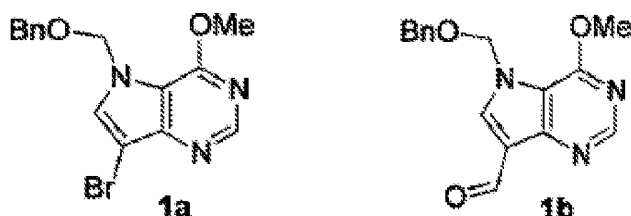
Os compostos podem também ser administrados topicamente. Os veículos para administração tópica dos compostos incluem óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, propilenoglicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsionante e água. Os compostos podem estar presentes como ingredientes em loções ou cremes, para administração tópica na pele ou membranas mucosas. Esses cremes podem conter os compostos activos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. Os veículos adequados incluem óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera éster cetílica, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Os compostos podem ainda ser administrados por meio de sistema de libertação prolongada. Por exemplo, podem ser incorporados num comprimido ou cápsula de dissolução lenta.

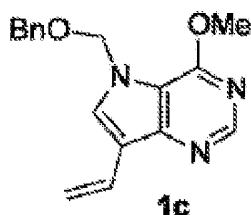
EXEMPLOS

Os seguintes exemplos ilustram ainda a invenção. Deve ser entendido que a invenção não está limitada aos exemplos.

Exemplo 1: Síntese de (3S,4S)-1-[2-(9-Deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (1) [DAD-Et-Imucilin-H]

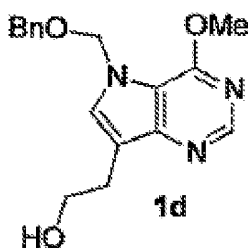


Adicionou-se n-Butilítio (5,30 mL de uma solução 1,3 M em hexanos, 6,90 mmol) a uma solução de brometo **1a** (2,00 g, 5,75 mmol) em éter dietílico (40 mL) e anisole (16 mL) sob árgon a -78 °C. A cromatografia em camada fina confirmou que não restou material de partida. Adicionou-se dimetilformamida (4,4 mL, 57,5 mmol) e agitou-se a mistura a -78 °C durante 30 minutos, em seguida deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se diclorometano (200 mL) e lavou-se a solução com água (100 mL), secou-se e removeu-se o solvente. O resíduo foi cromatografado em sílica gel para produzir o composto **1b** (1,20 g, 70%) como um sólido branco.

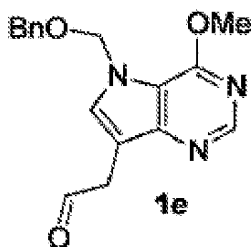


Suspendeu-se brometo de metiltrifenilfosfônio (1,20 g, 3,37 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) e arrefeceu-se até

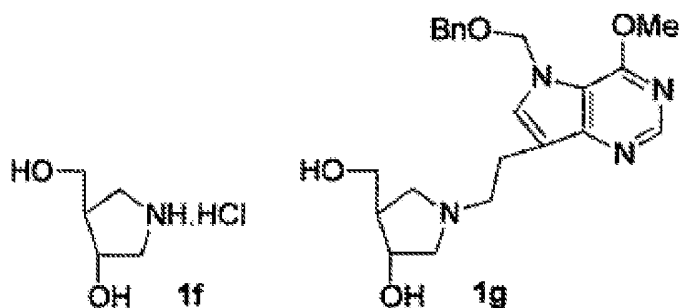
-78 °C sob uma atmosfera de árgon, adicionou-se n-Butilítio (1,94 mL de uma solução 1,3 M em hexanos, 2,52 mmol) para produzir uma solução amarela, que foi agitada durante 15 minutos. Adicionou-se o aldeído **1b** (0,500 g, 1,68 mmol) como um sólido e deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente, em seguida agitou-se durante 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel para produzir o composto **1c** (0,450 g, 91%) como um sólido amarelo pálido.



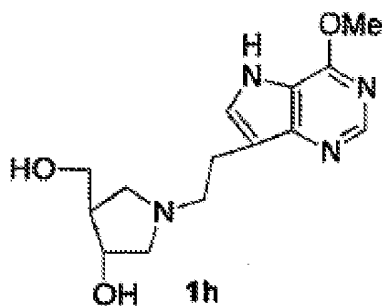
Adicionou-se dimetilsulfureto de borano (3,12 mL, 32,9 mmol) a uma solução de alceno **1c** (0,970 g, 3,29 mmol) em tetra-hidrofurano (11 mL) sob uma atmosfera de árgon e agitou-se a solução durante 18 horas à temperatura ambiente. Dissolveu-se hidróxido de sódio (1,97 g, 49,3 mmol) em água (4 mL), em seguida adicionou-se, lentamente, éter dietílico (2 mL) à solução a 0 °C. Adicionou-se, lentamente, peróxido de hidrogénio aquoso a 30% (30% p/p, 8 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se diclorometano (100 mL) e lavou-se a mistura com água (100 mL), secou-se e removeu-se o solvente. A cromatografia do resíduo em sílica gel produziu o composto **1d** (0,670 g, 65%) como um sólido branco.



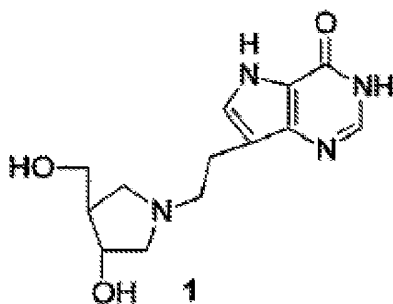
Adicionou-se periodinano Dess-Martin (176 mg, 0,415 mmol) a uma solução de álcool **1d** (100 mg, 0,319 mmol) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente produzindo um precipitado amarelo. A mistura foi agitada durante 10 minutos, em seguida cromatografou-se em sílica gel para produzir o composto **1e** (41 mg, 41%). Esta reacção repetiu-se com 460 mg de álcool **1d**, mas foi deixada durante apenas 2 minutos com o oxidante e realizou-se rapidamente a purificação. O rendimento de composto **1e** aumentou para 71%, embora este material não mostrasse ser puro por espectroscopia RMN.



Adicionou-se o aldeído **1e** (110 mg, 0,354 mmol) a uma solução de amina **1f** (60 mg, 0,389 mmol; referência 1) em metanol (1 mL) à temperatura ambiente e agitou-se a solução durante 15 minutos. Em seguida, adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (29 mg, 0,460 mmol) à solução, que foi agitada durante 30 minutos adicionais. A mistura foi adsorvida em sílica e cromatografada em sílica gel produzindo o composto **1g** (20 mg, 14%) como uma goma castanha-amarelada.

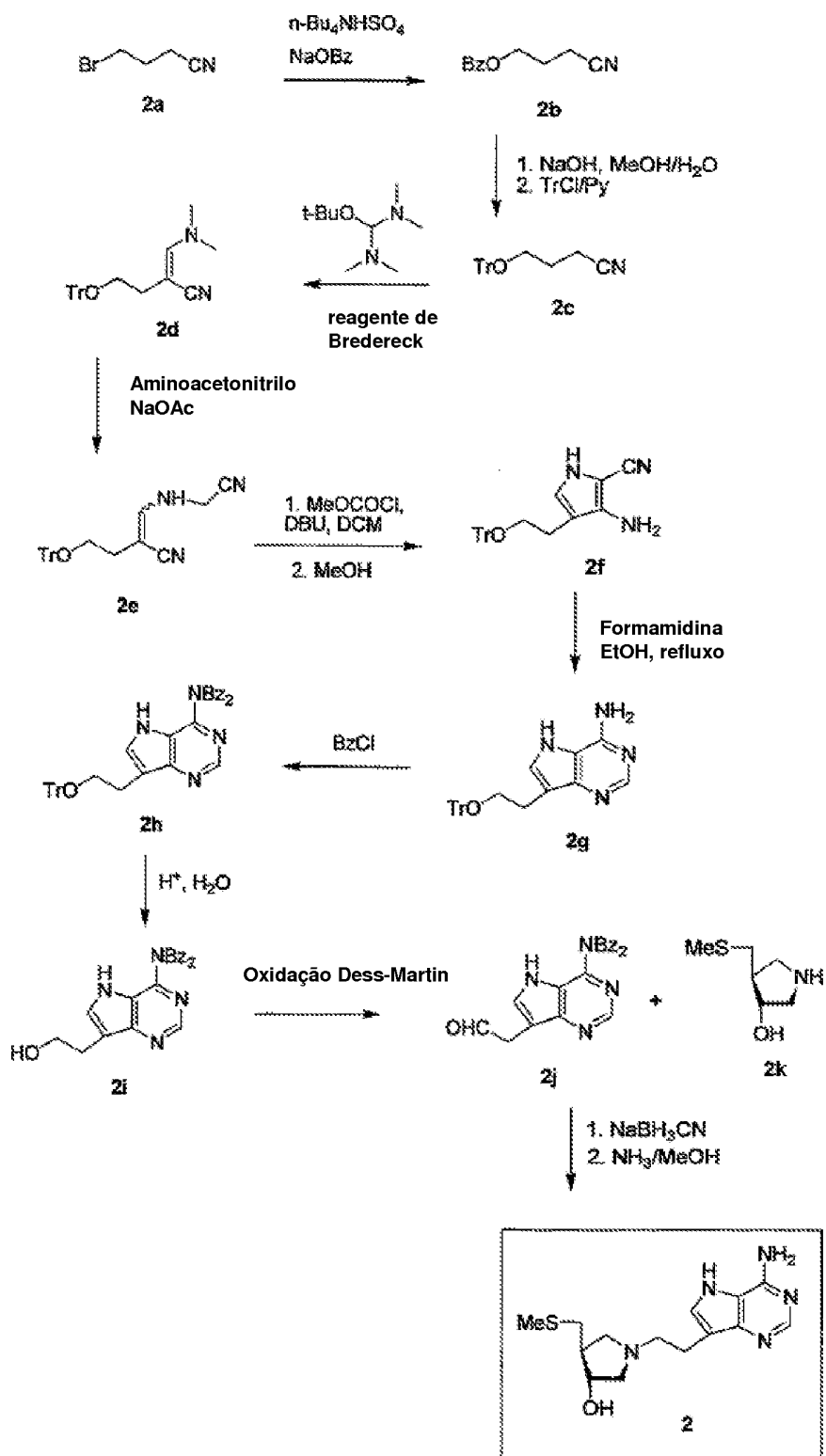


Adicionou-se paládio em carbono, a 10% (20 mg) a uma solução de **1g** (13 mg, 0,0315 mmol) em etanol (1 mL) e metanol saturado com amónia (0,5 mL) e agitou-se a mistura sob uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi filtrada e o solvente removido. O resíduo foi cromatografado em sílica gel para produzir o composto **1h** (5 mg, 54%) como uma goma castanha-amarelada.



Aqueceu-se o composto **1h** (4 mg, 0,137 mmol) a refluxo em ácido clorídrico concentrado (1 mL) durante 2 horas. O solvente foi removido para produzir o composto **1** sal de hidrocloreto de (DAD-Et-Imucilin-H) (3 mg, 73%) como um sólido branco.

Exemplo 2: Síntese de (3S,4R)-1-[2-(9-Deaza-adenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (2) [Metiltio-DAD-Et-Imucilin-A]



Benzoato de 3-cianopropilo (2b)

Aqueceu-se, sob refluxo, uma mistura de bromobutironitrilo **(2a)** (7,45 g, 50,3 mmol), benzoato de sódio (14,5 g, 101 mmol), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (34,2 g, 101 mmol) e crivos moleculares (1 g) em acetona seca (100 mL) durante 4 h. A mistura reaccional foi arrefecida até à TA e filtrou-se através da compressa de celite e concentrou-se até secagem. Adicionou-se diclorometano e lavou-se a mistura com NaHCO₃ sat., seguido por água, secou-se e concentrou-se. A cromatografia (EtOAc:éter de petróleo, 1:4) proporcionou 9,5 g (100%) de **(2a)** como xarope límpido. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,02-8,12 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 3H), 4,42 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,13 (m, 2H); RMN de ¹³C δ 171,5 (C), 166,7 (C), 134,0 (CH), 133,6 (CH), 130,5 (CH), 130,1 (CH), 130,0 (CH), 128,9 (CH), 119,3 (C), 63,1 (CH₂), 25,4 (CH₂), 14,8 (CH₂).

4-(Tritiloxi)butanonitrilo (2c)

A uma mistura de benzoato **(2b)** (9,5 g, 50,2 mmol) em metanol (80 mL) adicionou-se água (20 mL) e NaOH 2M (10 mL). Após agitar durante 1 h à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi tratada com HCl 2M (10 mL), agitada durante 15 min e, em seguida, foi concentrada até secagem e secou-se em vácuo para proporcionar um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. O material bruto em piridina seca foi tratada com cloreto de tritilo (10,49 g, 37,6 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 17 h e concentrou-se até secagem. Adicionou-se acetato de etilo e lavou-se a mistura, duas vezes, com água, secou-se e concentrou-se. A cromatografia (EtOAc:éter de petróleo, 1:9)

produziu derivado de tritilo **(2c)**, 15 g (91%) como um sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,20-7,42 (m, 15H), 3,21 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,85-1,9 (m, 2H); RMN de ^{13}C δ 147,3 (C), 144,3 (C), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 119,9 (C), 87,2 (C), 61,7 (CH_2), 26,7 (CH_2), 14,8 (CH_2).

2-((Dimetilamino)metileno)-4-(tritiloxi)butanonitrilo (2d)

Dissolveu-se o derivado de tritilo **(2c)** (1 g, 3,05 mmol) em DMF seco (15 mL). Adicionou-se reagente de Brederick (0,84 g, 4,84 mmol) e agitou-se a mistura reaccional a 130 °C, num balão com rolha durante 1 h. Adicionou-se reagente de Brederick (0,84 g, 4,84 mmol) mais uma vez e agitou-se a mistura, a 130 °C, durante 2 h e concentrou-se até secagem. A cromatografia (EtOAc:éter de petróleo, 1:4) produziu derivado de dimetilamino **(2d)**, 0,73 g (62,5 %) como um xarope límpido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,21-7,45 (m, 15H), 6,25 (s, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,26 (t, 2H); RMN de ^{13}C δ 151,2 (CH), 144,7 (C), 129,1 (CH), 128,2 (CH), 127,3 (CH), 122,9 (C), 87,0 (C), 69,7 (C), 63,9 (CH_2), 34,5 (CH_3), 28,4 (CH_2).

(E/Z)-3-(Cianometilamino)-2-(tritiloximetil)acrilonitrilo (2e)

Dissolveu-se o composto **(2d)** (0,722 g, 1,888 mmol) em metanol seco (50 mL). Adicionaram-se acetato de sódio (1,239 g, 15,10 mmol) e bissulfato de aminoacetonitrilo (1,164 g, 7,55 mmol) e agitou-se a mistura reaccional sob refluxo durante 5 h. Concentrou-se a mistura até secagem. Adicionou-se clorofórmio e, em seguida, lavou-se a mistura reaccional duas

vezes com água, secou-se e concentrou-se. A cromatografia (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) produziu uma mistura de isómeros cis-trans (**2e**), 0,74 g (100 %) como uma espuma amarelo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,22-7,44 (m, 30H), 6,61 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 5,86-5,94 (m, 1 H), 4,79-4,85 (m, 1 H), 3,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,26-2,32 (m, 4H); RMN de ^{13}C δ 146,7 (CH), 146,6 (CH), 143,0 (C), 142,2 (C), 127,6 (CH), 127,1 (CH), 126,9 (CH), 126,5 (CH), 126,1 (CH), 121,0 (C), 114,9 (C), 114,8 (C), 87,0 (C), 85,8 (C), 81,3 (C), 79,3 (C), 62,7 (CH_2), 61,5 (CH_2), 34,2 (CH_2), 33,9 (CH_2), 30,1 (CH_2), 27,7 (CH_2).

**3-Amino-4-(2-(tritoloxi)etil)-1H-pirrole-2-carbonitrilo
(2f)**

Adicionou-se DBU (1,7 mL, 11,28 mmol) a uma solução agitada de nitrilo (**2e**) (0,74 g, 1,88 mmol) em diclorometano seco à temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, metilcloroformato (0,44 mL, 5,64 mmol) e agitou-se a mistura reaccional à TA durante 17 h. Em seguida, adicionou-se metanol (4 mL) e, após 1 h, diluiu-se a solução resultante com diclorometano (150 mL), lavou-se com HCl 2M (20 mL), seguido por bicarbonato de sódio aq. (30 mL), secou-se (MgSO_4) e concentrou-se em vácuo para proporcionar um xarope. A cromatografia (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:2) produziu pirrole (**2f**), 0,508 g (68,6 %) como um xarope límpido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 15H), 6,35 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 3,18 (t, 2H); 2,49 (t, 2H); RMN de ^{13}C δ 142,9 (C), 141,8 (C), 127,7 (CH), 126,8 (CH), 126,1 (CH), 121,3 (CH), 114,2 (C), 110,3 (C), 86,2 (C), 63,4 (CH_2), 23,9 (CH_2).

**7-(2-(Tritiloxi)etil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina
(2g)**

Dissolveu-se pirrole (**2f**) (0,480 g, 1,220 mmol) em EtOH abs (15 mL). Adicionou-se acetato de formamidina (0,635 g, 6,10 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante 4 h. Concentrou-se a solução até secagem. A cromatografia (acetato de etilo) produziu (**2g**), 0,42 g (82%) como um xarope solidificado. RMN de ^1H (MeOH- d_4) δ 8,47 (s, 1 H), 7,54 (s, 1H), 7,12-7,41 (m, 15H), 3,30-3,35 (m, 2H); 3,0 (t, 2H); RMN de ^{13}C δ 152,8 (C), 149,6 (CH), 146,0 (C), 144,6 (C), 130,2 (CH), 130,0 (CH), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 115,3 (C), 114,0 (C), 88,2 (C), 65,1 (CH₂), 25,8 (CH₂),

**N-Benzoíl-N-7-(2-(tritoloxi)etil)-5H-pirrolo[3,2-d]
pirimidin-4-il)benzamida (2h)**

Dissolveu-se pirrolo-pirimidina (**2f**) (0,4 g, 0,951 mmol) em piridina seca (15 mL) e arrefeceu-se até 0 °C. Adicionou-se cloreto de benzoílo (2 mL, 17,22 mmol) e agitou-se a mistura reaccional à TA durante 17 h. Diluiu-se a solução resultante com diclorometano, lavou-se com água, seguida por bicarbonato de sódio aq., seco (MgSO₄) e concentrou-se em vácuo para proporcionar um xarope. A cromatografia (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:4) produziu mais material N-benzoílado como um xarope. Isto dissolveu-se em MeOH seco (20 mL) e tratou-se com trietilamina (1 mL). A solução foi agitada à TA durante 17 h e concentrou-se até secagem. A cromatografia (acetato de etilo:éter de petróleo, 1 :2) produziu (**2h**), 0,53 g (89%) como uma espuma branca. RMN de ^1H (CDCl₃) δ 8,4 (s, 1 H), 8,1 (m, 1H),

7,8-8,0 (m, 4H), 7,13-7,49 (m, 21H), 3,4 (t, 2H); 3,1 (t, 2H);
RMN de ¹³C d 171,5 (C), 167,5 (C), 151,7 (C), 148,8 (CH), 144,8
(C), 142,8 (C), 133,8 (CH), 132,2 (CH), 131,3 (CH), 130,4 (CH),
130,2 (CH), 129,1 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,1 (CH),
127,3 (CH), 116,3 (C), 114,4 (C), 87,0 (C), 63,9 (CH₂), 24,9
(CH₂),

***N*-Benzoíl-*N*-(7-(2-hidroxietyl)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)benzamida (2i)**

Dssolveu-se o derivado de *N*-Benzoílo (**2h**) (0,2 g, 0,318 mmol) em ácido acético aq. (80%, 5 mL) e agitou-se a 60 °C durante 4 h. Concentrou-se a solução resultante em vácuo para proporcionar um xarope. A cromatografia (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:1) produziu (**9**), 111 mg (90%) como um xarope límpido.

***N*-Benzoíl-*N*-(7-(2-oxoeti)]-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-il)benzamida (2j)**

Dissolveu-se álcool (**2i**) (78 mg, 202 µmol) em diclorometano seco (5 mL) e tratou-se com periodinano Dess-Martin (1,5 eq., 128 mg). A mistura reaccional foi agitada à TA durante 1 h. Diluiu-se a solução resultante com éter e tratou-se com NaOH 1M. Após 15 min, lavou-se a camada orgânica com água, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se em vácuo para proporcionar um xarope. A cromatografia (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:1) produziu (**2j**), 71 mg (92%) como um xarope límpido.

(3S, 4R)-1-[2-(9-Deaza-adenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (2) [Metiltio-DAD-Et-Imucilin-A]

O derivado de acetaldeído **(2j)** pode ser acoplado com o (3S,4R)-3-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina **(2k)** por aaminação redutora utilizando cianoboro-hidreto de sódio em metanol à temperatura ambiente, seguindo a metodologia referida em Evans *et al.*, *J. Med. Chem.*, 48 (2005) 4679-4689, (ver Esquema 1) e os grupos protectores de N-Benzoílo podem ser removidos por tratamento do produto com amónia metanólica, para produzir o composto **(2)** do título.

Exemplo 3: Estudos de Inibição

Determinaram-se constantes de dissociação inicial (K_i) e de equilíbrio (K_i^*) de DAD-Et-Imucilin-H para PNP humana.

As constantes de dissociação inibidoras para a fosforólise de inosina foram baseadas nas medidas de velocidade de reacção inicial e de equilíbrio com concentrações de inibidor variadas (Miles, R. W., Tiler, P. C, Furneaux, R. H., Bagdassarian, C. K. e Schramm, V. L. (1998) One-third-the-sites transition state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase, *Biochemistry* 37, 8615-8621; Morrison, J. F. e Walsh, C. T. (1988) The behaviour and significance of slow-binding enzyme inhibitors, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 61, 201-301). As reacções começaram adicionando huPNP (1,4 nM) a misturas reaccionais (25 °C) contendo inosina 1 mM em KHPO₄ 50 mM pH 7,4 com xantina oxidase a 60 mU/mL. A hipoxantina formada por fosforólise de inosina foi oxidada a ácido úrico e monitorada espectrofotometricamente a 293 nm (coeficiente de extinção para

ácido úrico $\epsilon_{293} = 12,9 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$). A concentração de enzima foi ajustada para produzir alterações de absorvância que não excedem 1,0 durante o tempo necessário para caracterizar o equilíbrio de inibição inicial lento. O grande excesso de substrato e esgotamento contínuo de produto proporcionaram condições de velocidade inicial extensas. Na maioria dos casos, a concentração do composto inibidor foi >10-vezes superior do que a concentração de enzima, como necessário para simples análise de inibição de ligação de início lento de dois estados (Morrison, J. F. e Walsh, C. T. (1988) The behavior and significance of slow-binding enzyme inhibitors, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 61, 201-301). A constante de inibição K_i descreve o equilíbrio reversível entre enzima e inibidor (composto 1) para o passo de ligação de inibidor inicial. K_i foi determinada por ajustamento das velocidades iniciais a diferente concentração de inibidor à equação para inibição competitiva: $v_i = (k_{cat} \times S) / (K_m(1 + I/K_i) + S)$, em que v_i é velocidade de reacção inicial, k_{cat} é o número de rotações catalíticas, K_m é a constante de Michaelis, K_i é a constante de dissociação de complexo enzima-inibidor (EI), I é concentração de inibidor e S é concentração de substrato. A constante de dissociação para o complexo formado após equilíbrio inicial lento (K_i^*) foi determinada por $v = (k_{cat} \times S) / (K_m(1 + I/K_i) + S)$, em que v é taxa de reacção de estado estacionário e as outras variáveis são as mesmas como acima.

As constantes de dissociação inicial (K_i) e de equilíbrio (K_i^*) do Composto 1 para huPNP verificaram ser $1,6 \pm 0,3 \text{ nM}$ e $0,46 \pm 0,05 \text{ nM}$, respectivamente.

Embora a invenção tenha sido descrita a título de exemplo, devem ser entendidas as variações ou modificações que podem ser feitas sem sair do âmbito da invenção.

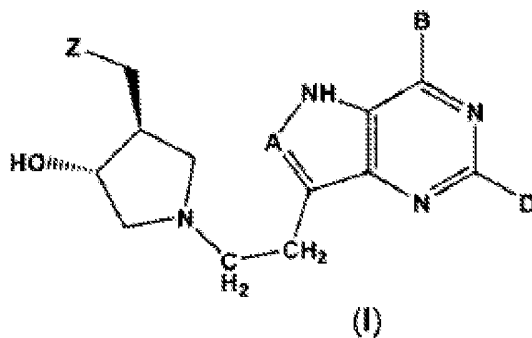
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção refere-se a compostos que são inibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH. Portanto, espera-se que os compostos sejam úteis no tratamento de doenças em que se pretende a inibição de PNP, PPRT, MTAP, MTAN e/ou NH. Essas doenças incluem cancro e infecção bacteriana, infecção protozoária ou doenças mediadas por célula T.

Lisboa, 23 de Abril de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



em que:

A é N ou CH;

B é OH ou NH₂;

D é H, OH, NH₂ ou SCH₃; e

Z é OH ou SQ, em que Q é um grupo alquilo, aralquilo ou arilo, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de um grupo alquilo, um grupo alcoxilo, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo ácido carboxílico, um grupo éster de carboxilato de alquilo e um grupo alquiltio;

ou um seu tautómero; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou uma sua forma éster.

2. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que A é CH.
3. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que A é N.

4. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que B é OH.
5. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que B é NH₂.
6. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que D é H.
7. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que A é CH e D é H.
8. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que D é NH₂, OH ou SCH₃.
9. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que Z é OH.
10. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que Z é SQ.
11. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que Z é OH, A é CH, B é OH e D é H ou NH₂.
12. Composto como reivindicado na reivindicação 1, em que Z é SQ, A é CH, B é NH₂ e D é H.
13. Composto como reivindicado na reivindicação 1 que é seleccionado do grupo:

- (i) (3S,4S)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (ii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (iii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
- (iv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-fluoroetiltiometil)-pirrolidina;
- (v) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-hidroxi-etiltiometil)-pirrolidina;
- (vi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;
- (vii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
- (viii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
- (ix) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclo-hexililtiometil)-pirrolidina;
- (x) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclo-hexilmetiltiometil)-pirrolidina;
- (xi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclopentiltiometil)-pirrolidina;
- (xii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
- (xiii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xiv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xv) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;

- (xvi) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xvii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xviii) (3S,4R)-1-[(9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)-pirrolidina;
- (xix) (3S,4S)-1-[(9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xx) (3S,4R)-1-[(9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxi) (3S,4S)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxii) (3S,4R)-1-[(9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxiii) (3S,4S)-1-[(9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxiv) (3S,4S)-1-[(9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benziltiometil)-pirrolidina;
- (xxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxix) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
- (xxx) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;

- (xxxi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxiii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxiv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-deazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxix) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xl) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xli) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xliiii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xliv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina; e

(xlvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-deazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

14. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto da reivindicação 1.
15. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 14, em que o composto da reivindicação 1 é um em que Z é OH, A é CH, B é OH e D é H ou NH₂.
16. Composição farmacêutica como reivindicado na reivindicação 14, em que o composto da reivindicação 1 é um em que Z é SQ, A é CH, B é NH₂ e D é H.
17. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para utilização como um medicamento.
18. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para utilização no tratamento de uma doença ou estado em que se pretende inibir a purina fosforibosil transferase, purina nucleósido fosforilase, 5'-metiltioadenosina fosforilase, 5'-metiltioadenosina nucleosidase e/ou nucleósido hidrolase.
19. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 no fabrico de um medicamento para tratar uma doença ou estado em que se pretende inibir a purina fosforibosil transferase, purina nucleósido fosforilase, 5'-metiltioadenosina fosforilase, 5'-metiltioadenosina nucleosidase e/ou nucleósido hidrolase.

20. Composto para utilização como reivindicado na reivindicação 18 ou a utilização como reivindicada na reivindicação 19, em que a doença ou estado é cancro, infecção bacteriana, infecção protozoária ou uma doença mediada por célula T.
21. Composto para utilização ou utilização como reivindicada na reivindicação 20, em que a doença mediada por célula T é psoríase, artrite ou rejeição de transplante.
22. Composto para utilização ou utilização como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 17 a 21, em que o composto da reivindicação 1 é um em que Z é OH, A é CH, B é OH e D é H ou NH₂.
23. Composto para utilização ou utilização como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 17 a 21, em que o composto da reivindicação 1 é um em que Z é SQ, A é CH, B é NH₂ e D é H.
24. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, em que um acetaldeído 2-(9-deaza-purina-9-il) ou uma sua forma protegida, é acoplado por aaminação redutora a (3R,4S)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina.
25. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, em que um acetaldeído 2-(9-deaza-purina-9-il) ou sua forma protegida, é acoplado por aaminação redutora a um (3R,4S)-3-hidroxi-4-alquil-, 4-araalquil- ou

aril-tiometilpirrolidina, em que os grupos alquilo, aralquilo ou arilo são, cada, opcionalmente substituídos.

Lisboa, 23 de Abril de 2012