



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 255**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724376 .4**
96 Fecha de presentación : **19.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018388**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Compuestos de bisadenosina como agonistas del receptor A2A.**

30 Prioridad: **21.04.2006 GB 0607950**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.07.2011

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

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

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

ES 2 363 255 T3

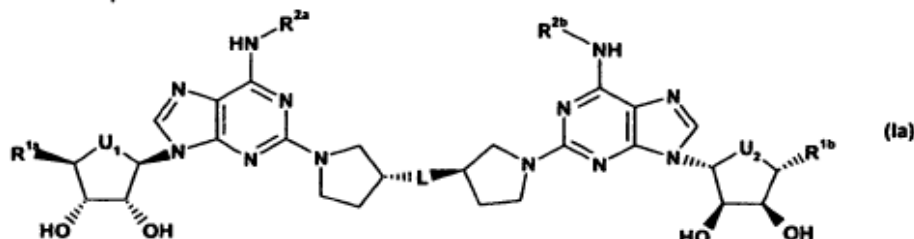
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de Bisadenosina como Agonistas del Receptor A2A

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

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia):



5

o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

U_1 y U_2 se seleccionan independientemente de CH_2 y O con la condición que cuando U_1 es O entonces R^{1a} no es un sustituyente unido a N , y cuando U_2 es O entonces R^{1b} no es un sustituyente unido a N ;

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

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de $-NH$ -alquilcarbonilo C_1-C_8 , y $-NH$ -cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , o

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de NH -alquilo C_1-C_8 , $NHC(O)$ hidroxialquilo C_1-C_8 , $NHCO_2$ alquilo C_1-C_8 , y $NHCO_2$ hidroxialquilo C_1-C_8 ;

15 R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidroxialquilo C_1-C_8 , y CH_2-O -alquilo C_1-C_8 ;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por OH , grupo carbocíclico C_3-C_8 , o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH , halógeno, o O -alquilo C_1-C_8 , o

R^{2a} y R^{2b} son independientemente aralquilo C_7-C_{14} opcionalmente sustituido por OH , halógeno, o CN ;

20 L se selecciona de $-NHC(O)-W-NHC(O)NH-$, $-NH-Y-NH-$, $NHC(O)NH-$, $NHC(O)NH-Z-$ $NH-$, $NHC(O)-(CH_2)_n-$ $C(O)NH-$, y $NHC(O)NH-W-NHC(O)NH-$;

W se selecciona del grupo carbocíclico C_3-C_{15} , un arilo C_6-C_{10} , y $-W^a-C(O)NH-W^b-NHC(O)-W^a-$;

25 cada W^a se selecciona independientemente de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por HO , y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH ;

W^b se selecciona de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por OH , y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH ;

30 Y se selecciona de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre opcionalmente sustituido por R^9 , un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por OH , y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH ;

Z se selecciona de arilo C_6-C_{10} , SO_2 , y arilo $C_6-C_{10}-SO_2-$;

R⁹ es un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 3 o 12 miembros que se sustituye opcionalmente por halo, ciano, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo C₁-C₈; y

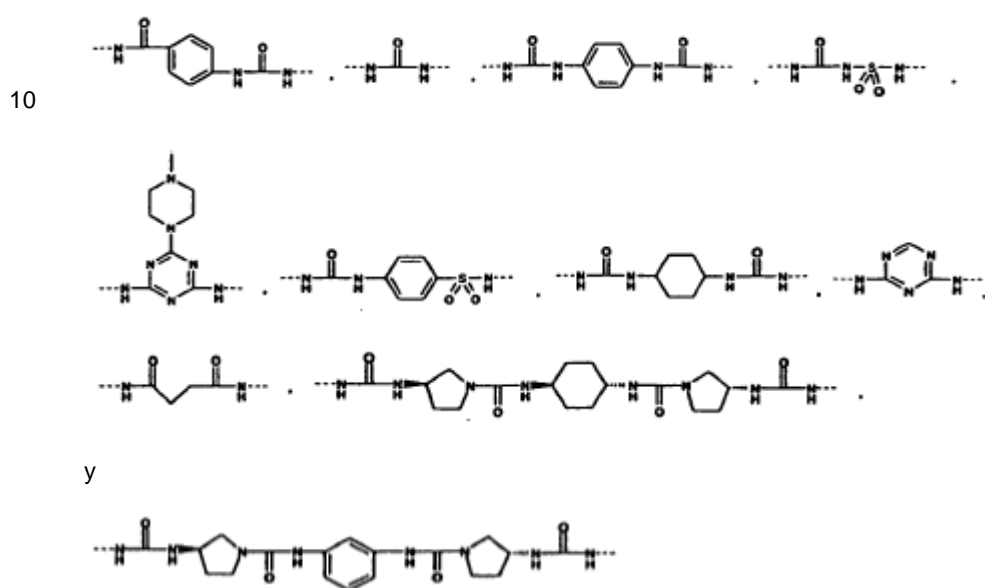
n es un entero seleccionado de 1-4.

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

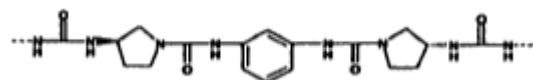
en donde

U₁, U₂, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} son como se definió aquí anteriormente; y

L se selecciona de:



y



15 Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Opcionalmente sustituido” significa el grupo referido que se puede sustituir en una o más posiciones mediante una cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados después de esto.

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

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

“Alquilo C₁-C₈”, como se utiliza aquí, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄.

“Alcoxi C₁-C₈”, o como se utiliza aquí, denota alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo O-alquilo C₁-C₈). Preferiblemente, el alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.

- 25 “Cicloalquilo C₃-C₈”, como se utiliza aquí, denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄; o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptilo o biciclooctilo.

- 30 “Alquilamino C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino”, como se utiliza aquí, denotan amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈ como se definió aquí anteriormente, que puede ser el mismo o diferente.

“Alquilcarbonilo C₁-C₈” y “alcoxicarbonilo C₁-C₈”, como se utiliza aquí, denotan alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, respectivamente, como se definió aquí anteriormente adherido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

5 “Ariilo C₆-C₁₀”, como se utiliza aquí, denota un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene 6 a 10 átomos de carbono y que pueden ser, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como fenilo; o un grupo bicíclico, tal como naftilo.

“Aralquilo C₇-C₁₄”, como se utiliza aquí, denota alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, como se definió aquí anteriormente, sustituido por ariilo C₆-C₁₀ como se definió aquí anteriormente. Preferiblemente, aralquilo C₇-C₁₄ es aralquilo C₇-C₁₀, tal como fenil-alquilo C₁-C₄.

10 “Alquilaminocarbonilo C₁-C₈” y “cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₈”, como se utiliza aquí, denotan alquilamino C₁-C₈ y cicloalquilamino C₃-C₈, respectivamente, como se definió aquí anteriormente, adherido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente el alquilaminocarbonilo C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₈-aminocarbonilo son alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₈, respectivamente.

15 “Grupo carbocíclico C₃-C₁₅”, como se utiliza aquí, denota un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, ya sea aromático o no aromático, tal como un ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo; o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclononilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo, de nuevo cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄. Preferiblemente el grupo carbocíclico C₃-C₁₅ es un grupo carbocíclico C₅-C₁₅, especialmente fenilo, ciclohexilo o indanilo. El grupo carbocíclico C₅-C₁₅ puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes en el anillo heterocíclico incluyen halo, ciano, OH, carboxi, amino, aminocarbonilo, nitro, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₁₀.

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

25 “Grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene” por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre”, como se utiliza aquí, puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado tal como furanilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo. Los grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros preferidos incluyen pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo y piperidinilo. El grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros puede ser no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo C₁-C₈ (opcionalmente sustituido por hidroxilo), alquilsulfonilo C₁-C₈, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, y alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por aminocarbonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen cloro, ciano, carboxi, amino, alcoxicarbonilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por OH.

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

35 Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula (Ia) son aquellos descritos aquí adelante en los ejemplos.

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

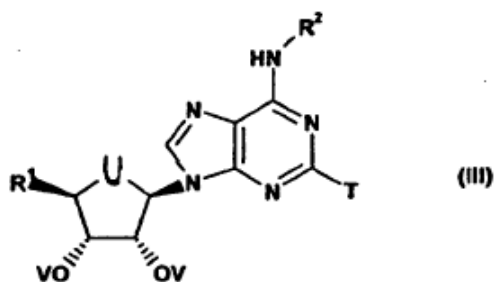
Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

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

5 Síntesis

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

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



10 en donde

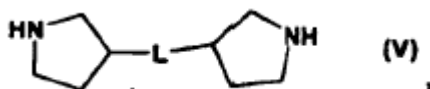
R^1 es equivalente a R^{1a} y R^{1b} ;

R^2 es equivalente a R^{2a} y R^{2b} ; y

U es equivalente a U_1 y U_2 , y son como se define en la Reivindicación 1;

V es H o un grupo protector; y

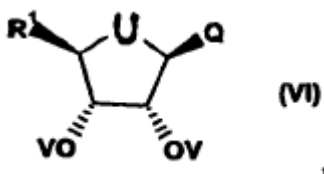
15 T es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



en donde L es como se define en la Reivindicación 1;

(ii) eliminar cualesquier grupos protectores y recuperar el compuesto resultante de la fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

20 Se puede preparar el compuesto de la fórmula (III) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



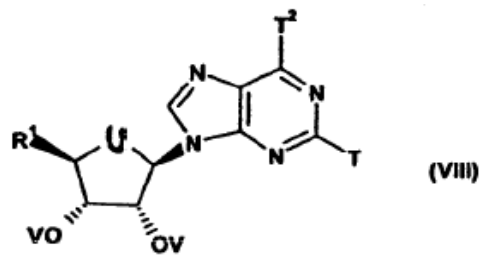
en donde

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

U es equivalente a U_1 y U_2 ; y

25 V son como se definieron aquí anteriormente; y

Q representa un grupo saliente o un derivado protegido del mismo con una 2,6-dihalopurina, por ejemplo 2,6-dicloropurina para proporcionar un compuesto de la fórmula (VII):



en donde

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

U es equivalente a U_1 y U_2 ; y

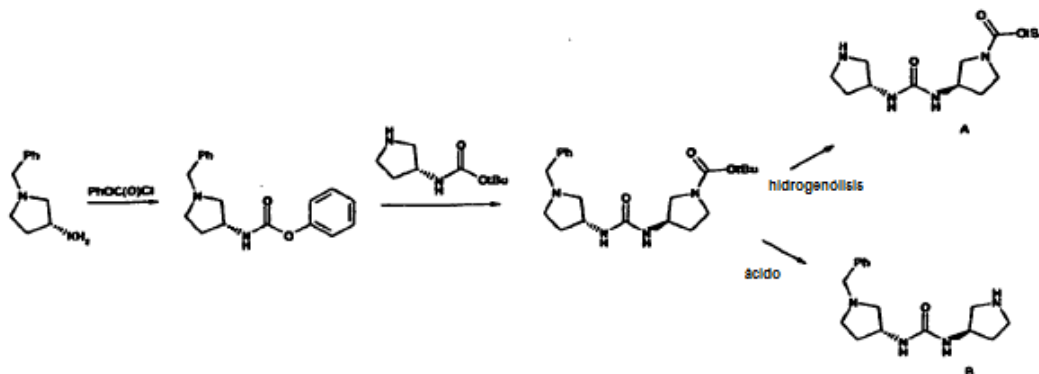
V son como se definieron aquí anteriormente; y

T y T^2 son halógeno.

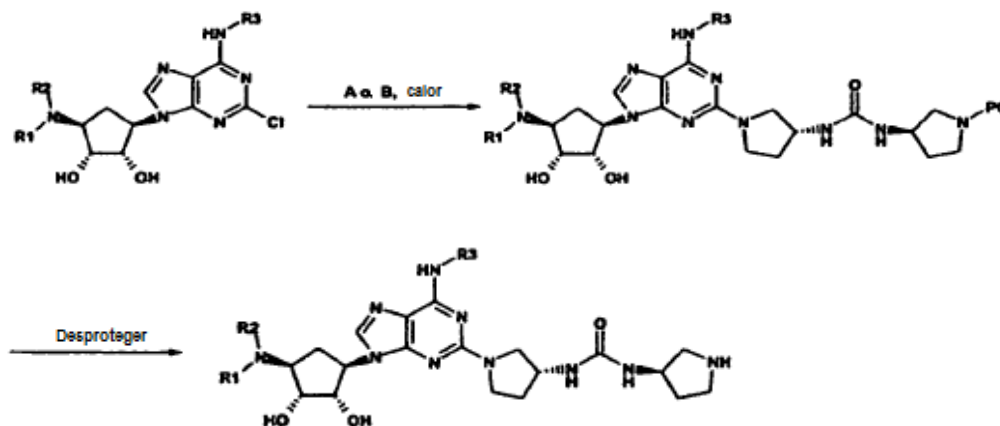
10 Se puede hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con R^2NH_2 bajo condiciones convencionales para proporcionar el compuesto de la fórmula (III).

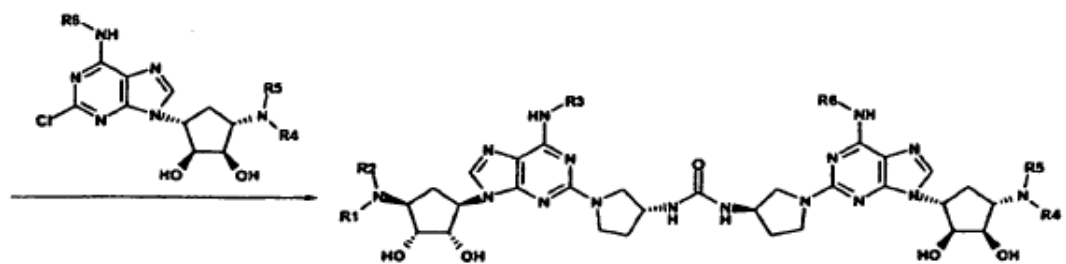
Alternativamente, adelante hay rutas para permitir la preparación eficiente de ligandos del receptor A_{2A} adenosina no asimétrico:

Ya sea a través de la reacción secuencial de un ligador de diamina diferencialmente protegido.



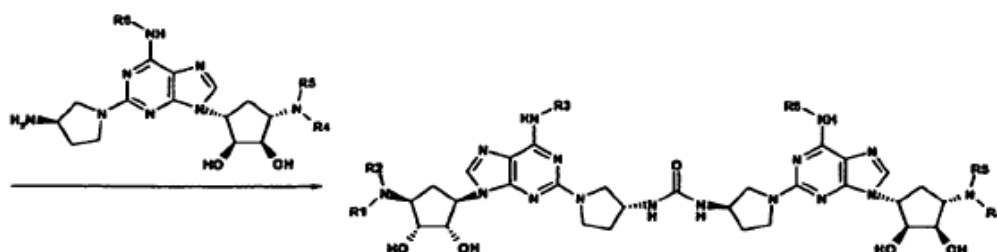
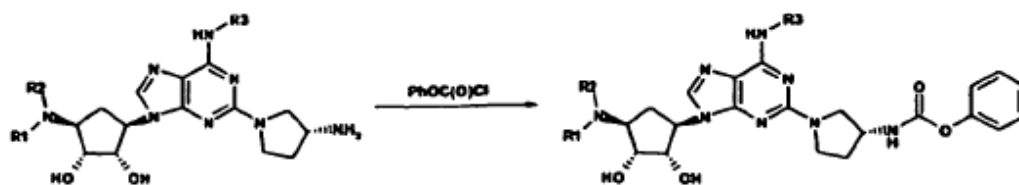
15





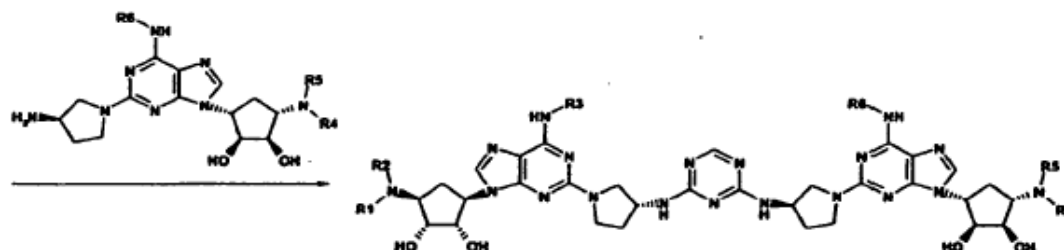
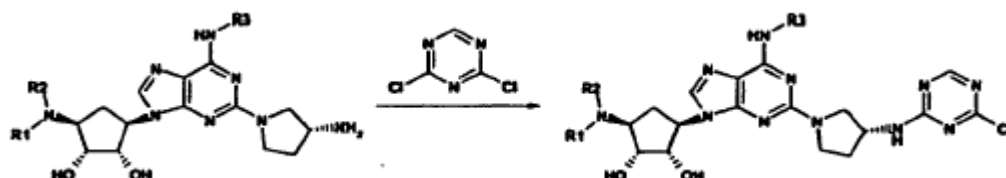
donde, PG = el grupo protegido bencilo o terc- butiloxycarbonilo.

O alternativamente, el enlace de urea central se puede formar asimétricamente.



5

O el enlace central puede ser un heterocíclico.



10 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (Ia), por ejemplo, utilizando las reacciones y las técnicas descritas adelante y en los ejemplos. Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (Ia) análogamente a las preparaciones descritas en las solicitudes de patente del Solicitante PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1, y GB 0505219.6. Se pueden realizar las reacciones en un disolvente apropiado en los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas.

15 Esto algunas veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los varios sustituyentes en los intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos de protección adecuados cuando se requieren según lo entiende un experto en la técnica, o en formas precursoras que por último se pueden elaborar en sus formas finales mediante métodos familiares a un experto en la técnica. También se pueden agregar los sustituyentes en varias etapas a través de la secuencia sintética o después de la terminación de la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden utilizar manipulaciones de grupo funcional utilizadas comúnmente para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de la fórmula (Ia) en otro compuesto de la fórmula (Ia). Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. También se pueden agregar los sustituyentes utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchas palabras de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas de palabras de referencia que se dan en los ejemplos y referencias a la bibliografía principal de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupo funcional, así como también otras transformaciones utilizadas comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edición, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editores), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editores), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la selección juiciosa del grupo de protección utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden escoger los grupos de protección múltiples dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos de protección se pueden eliminar sin eliminación de otros grupos de protección en la misma molécula, o se pueden eliminar varios grupos de protección utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una consideración de autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley y Sons (1999). Se entiende por aquellos expertos en la técnica que solo las combinaciones de sustituyentes que son químicamente posibles son realizaciones de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (Ia), en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, en una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la recristalización. Se pueden recuperar los compuestos de la fórmula (I) a partir de mezclas de reacción y se purifica en una manera convencional. Los isómeros, tales como estereoisómeros, se pueden obtener en una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de los materiales asimétricamente sustituidos correspondientes, por ejemplo los materiales de partida ópticamente activos.

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

Los compuestos de los ejemplos aquí adelante tienen valores K_i por debajo de $1.0 \mu\text{M}$ en el anterior ensayo. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 7, 15 y 19 tienen los valores K_i de 0.01, 0.01, 0.07 y $0.06 \mu\text{M}$, respectivamente.

Que tienen con respecto a su activación del receptor A_{2A} adenosina, los compuestos de la fórmula (Ia), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, aquí adelante denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de afecciones que responden a la activación del receptor A_{2A} adenosina, particularmente afecciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, que resultan, por ejemplo, en la reducción de daño tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progreso de la enfermedad. Las enfermedades y afecciones de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen lesión de pulmón aguda (ALI), síndrome de estrés respiratorio del adulto/agudo (ARDS), enfermedad del pulmón o de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como también exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalado. La invención es también aplicable al tratamiento de la bronquitis cualquier tipo o género que incluyen, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crouposa, crónica o esteroide. Las enfermedades adicionales de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen bronquiectasis, neumoconiosis (una enfermedad comúnmente ocupacional, inflamatoria de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de

cualquier tipo o género, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Otras enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o género que incluyen asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. También se entiende que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancia y se diagnostican o son diagnosticables como "lactantes sibilantes", una categoría de paciente establecida de preocupación médica importante y ahora a menudo se identifica como incipiente o asmáticos de fase temprana. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome de lactantes sibilantes".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará mediante frecuencia o severidad reducida de ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función del pulmón, o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Se puede adicionalmente evidenciar mediante requerimiento reducido para otra, terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo corticoesteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede en particular ser evidente en sujetos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizados por el ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir a una hora sustancialmente normalmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

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

También son útiles los agentes de la invención en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, vasculitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampollar, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis bullosa adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

También se pueden utilizar los agentes de la invención para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan la nariz que incluyen rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en las que las reacciones autoinmunes están implicadas o que tienen un componente autoinmune o etiología, que incluye trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad autoinmune inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis catarral, fibrosis de pulmón intersticial, artritis sorriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo que incluye síndrome nefrótico idiopático o neuropatía de cambio minal).

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

También, se pueden utilizar los agentes de la invención para evaluar la severidad de estenosis de arteria coronaria como se describe en la WO 00/078774 y útiles en conjunto con agentes que forman imágenes radioactivas para formar imágenes de la actividad coronaria y útil en la terapia adyuvante con angioplastia como se describe en la WO 00/78779.

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

5 Los agentes de la invención también son útiles en la promoción de la cicatrización de heridas en las células epiteliales bronquiales como se describe en AJP-Lung 290: 849-855.

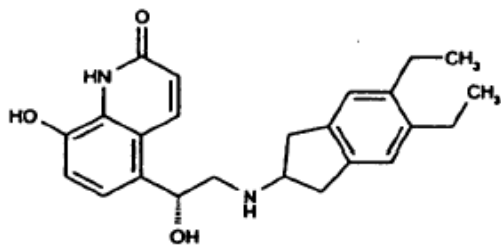
10 Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones de repercusión/isquémicas, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárica, las afecciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción del humor acuoso ocular, tal como glaucoma, daño de tejido/órgano isquémico de reperfusión, úlceras y como agentes para promover el sueño, como agentes para tratar enfermedades desmielinizantes, por ejemplo esclerosis múltiple y como agentes neuroprotectores por ejemplo, lesión hemorrágica cerebral y médula espinal lesión por repercusión isquémica.

15 La eficacia de un agente de la invención en afecciones inflamatorias inhibitoras, por ejemplo en las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o de rata, de inflamación de las vías respiratorias u otras afecciones inflamatorias, por ejemplo como se describe por Szarka et al, J. Immunol Methods 202:49-57 (1997); Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. 148:932-939 (1993); Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. 96:2924-2931 (1995); Cemadas et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8 (1999); and Fozard et al., Eur. J. Pharmacol. 438:183-188 (2002).

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

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

30 Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o esteroides descritos en la WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroide, tales como aquellos descritos en la DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; los antagonistas LTB4 tales como B11L 284, CP-195543, DPC11870, etanolamida LTB4, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquellos descritos en la US 5451700; tales antagonistas LTD4 incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640; Wy- 48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y 1-648051; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® Glaxo- SmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en la 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 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 y WO 04/037805; los antagonistas de receptor A_{2B} adenosina tales como aquellos descritos en la WO 02/42298; y agonistas del beta-2 adrenoceptor tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en la forma libre de sal o de solvato) de la fórmula (I) de la WO 00/75114, cuyo documento se incorpora aquí como referencia, preferiblemente los compuestos de los ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula:



5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también compuestos (en la forma libre de sal o de solvato) de la fórmula I de la WO 04/16601, y también compuestos de la EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, 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, WO04/32921, 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, EP 1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 y WO 05/07908.

10 Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glucopirrolato, pero también aquellos descritos en la EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, 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, WO 04/05285 y WO 05/077361.

15 Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen dual agonistas de beta-2 adrenoceptor /antagonistas muscarínicos tales como aquellos descritos en la US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 y WO 04/74812.

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

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

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

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

45 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende unos compuestos de la fórmula (Ia), en forma libre, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de los mismos. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o anti-tusígenos como se describió aquí anteriormente. Se pueden preparar tales composiciones utilizando diluyentes o excipientes

convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para la inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

- 5 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y pueden contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tal como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de relleno, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Ia) que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micrones, opcionalmente juntos con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (Ia) ya sea disuelto, o suspendido en un vehículo que contiene agua, un co-disolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensoactivo.

La invención incluye:

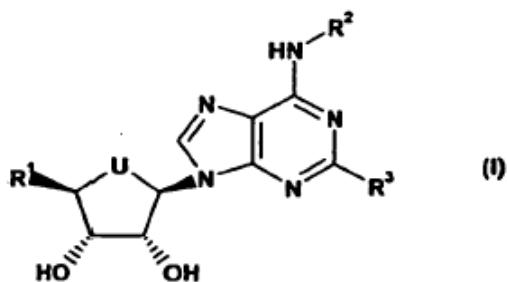
- (a) un compuesto de la fórmula (Ia) en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo forma micronizada,
- (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la fórmula (Ia) en forma inhalable;
- 20 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (Ia) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) Un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la fórmula (Ia) en forma inhalable.

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

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

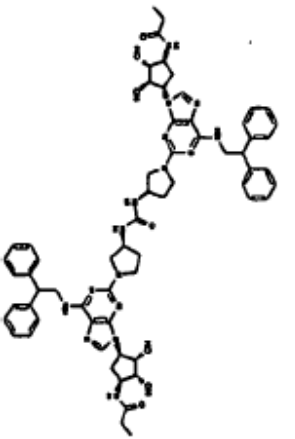
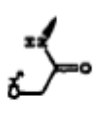
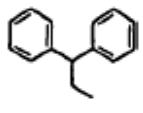
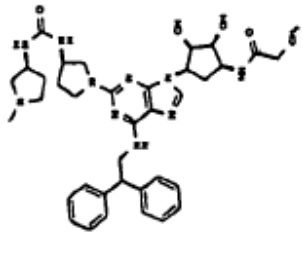
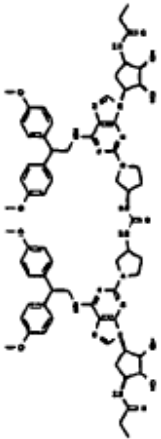
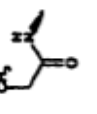
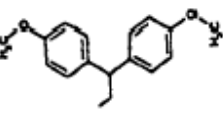
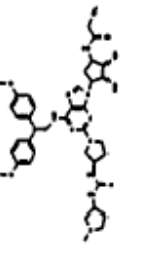
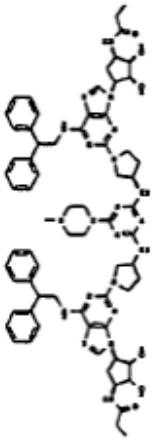

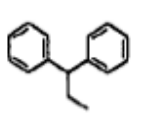
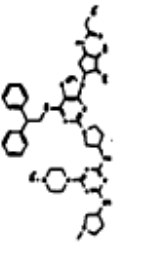
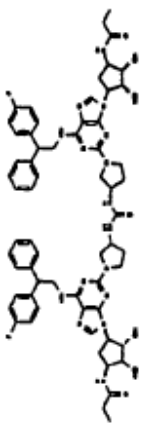
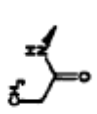
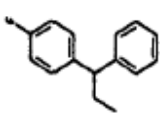
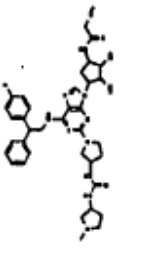
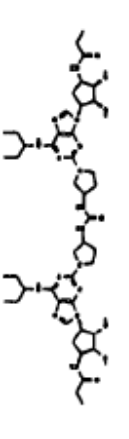
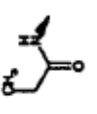

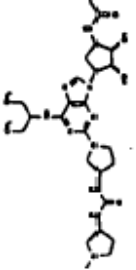
Ejemplos 1-23

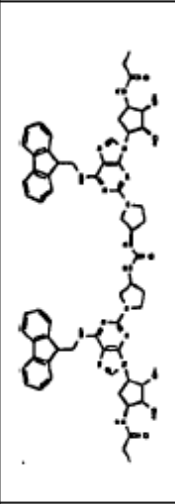
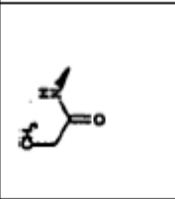
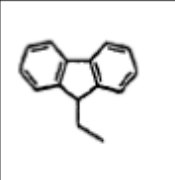
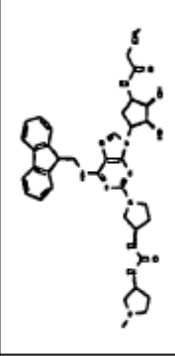
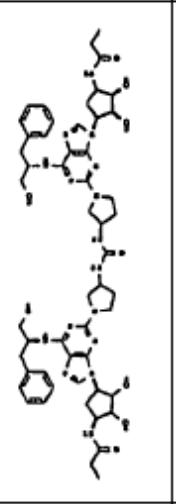
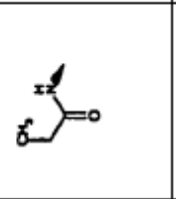
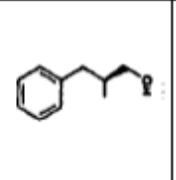
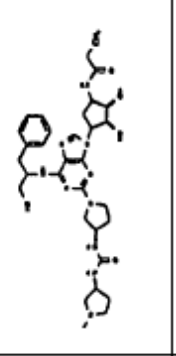
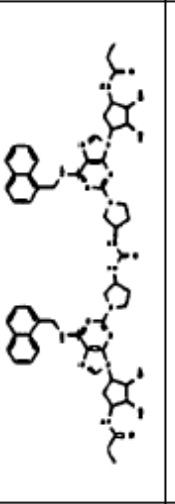
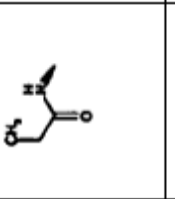
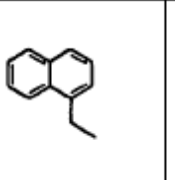
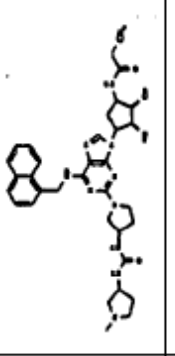
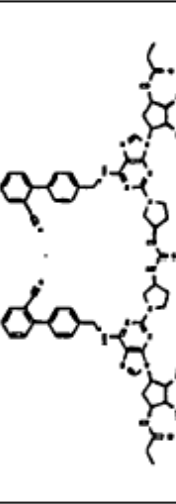
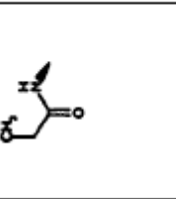
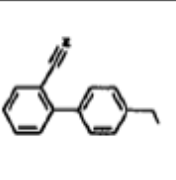
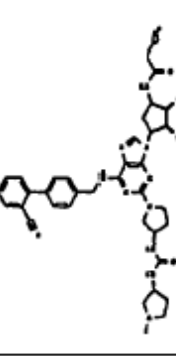
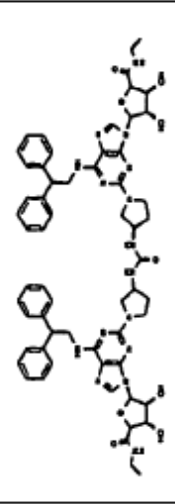
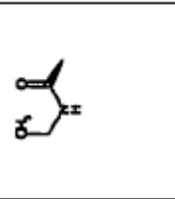
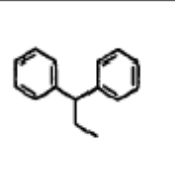
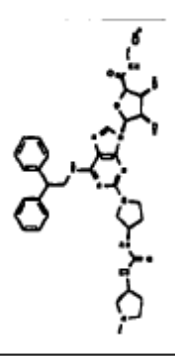
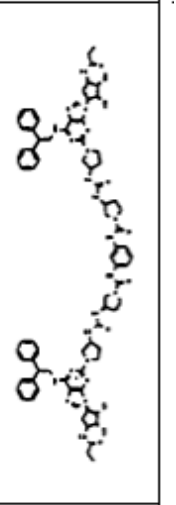
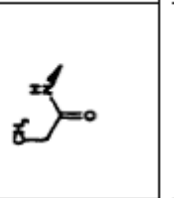
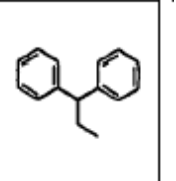
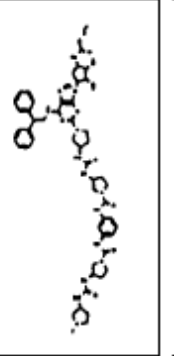
- 30 Compuestos de la fórmula (I):

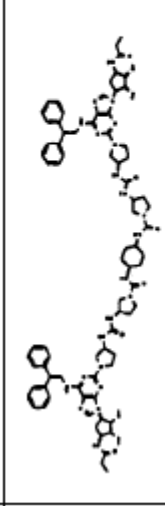
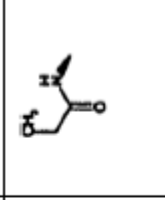
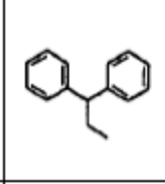
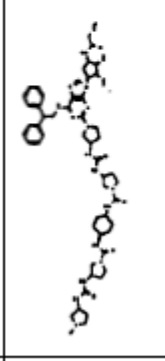
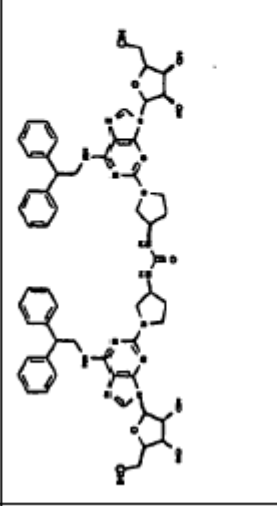

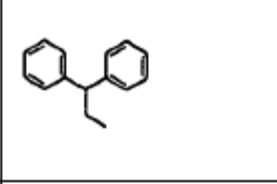
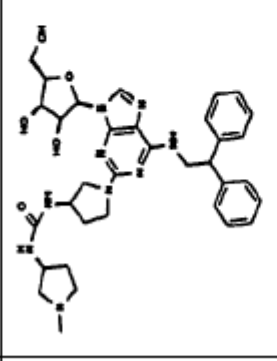
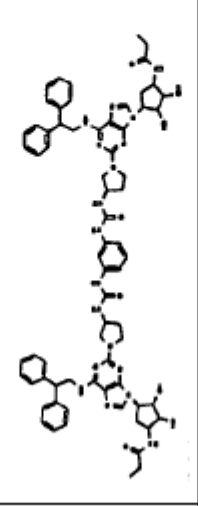
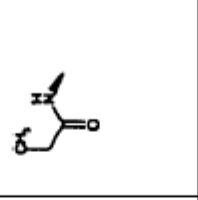
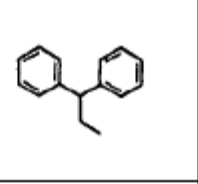
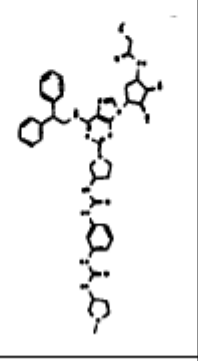
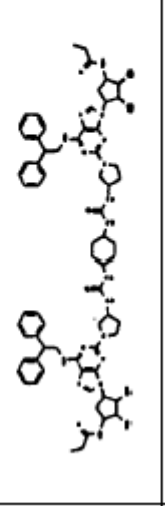
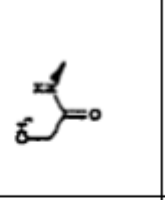
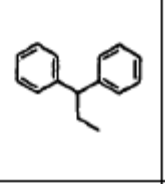
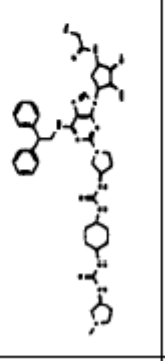
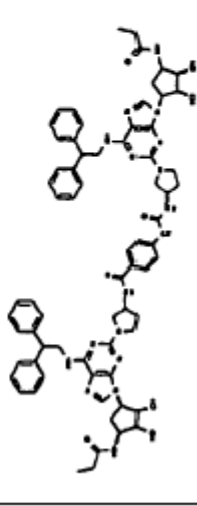
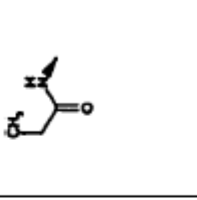
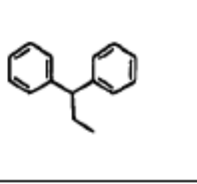
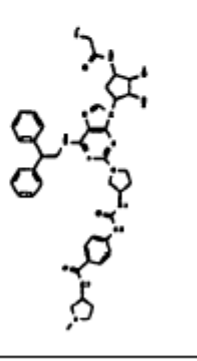


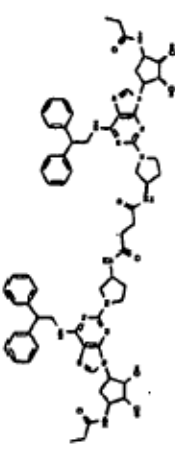

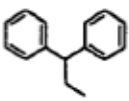
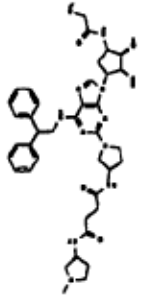
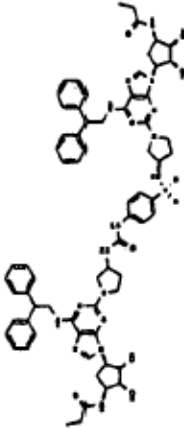

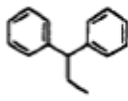
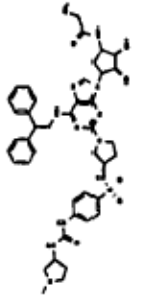
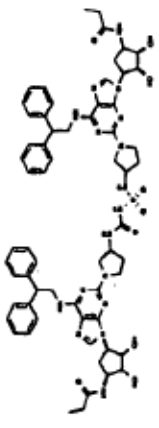

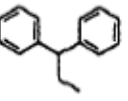
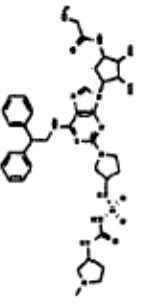
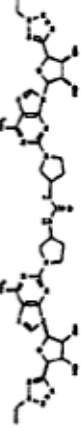


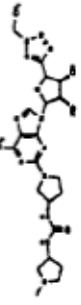
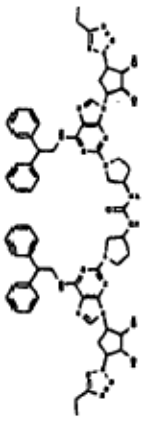
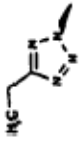
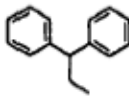
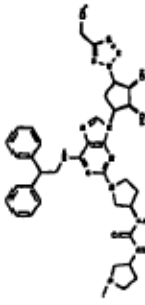
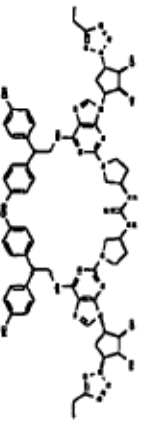
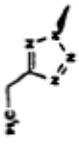
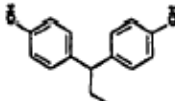
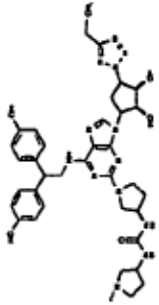
U es CH₂ excepto en los Ejemplos 10, 13 y 20 donde U es O

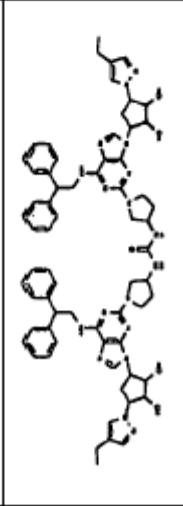
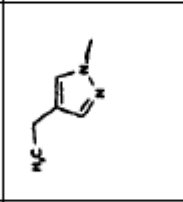
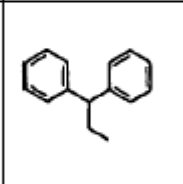
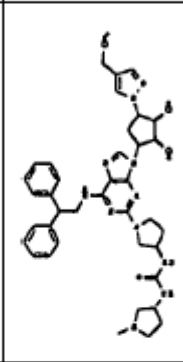
35 se muestran en la siguiente tabla. Los métodos para preparar tales compuestos se describen aquí adelante. La tabla también muestra espectrometría de masa, datos MH⁺ (ESMS). Los ejemplos son sales de trifluoroacetato, excepto por ejemplo 1, que es una forma progenitora y los Ejemplos 20-23 que son sales de clorhidrato.

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	MH+ (ankers descritos de otra forma)
1					585
2					644
3					659
4					603
5					475

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	MH+ (ankers descritos de otra forma)
6					583
7					539
8					544
9					596
10					1173
11					764

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	MH+ (ankers descritos de otra forma)
12					767
13					545
14					651
15					655
16					644

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	MH+ (ankers descritos de otra forma)
17					613
18					662
19					624
20					862 (M+2H)
21					406.32 (MH ⁺ /3)
22					641.81 (MH ⁺ /2)

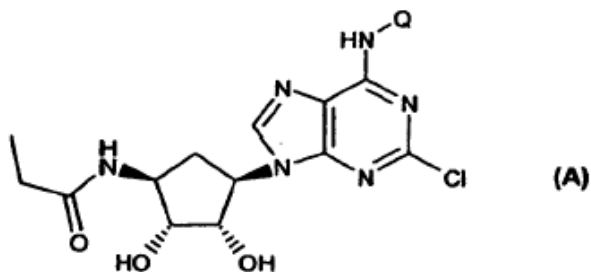
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	MH+ (ankers descritos de otra forma)
23					607.76 (MH ⁺ /2)

Preparación de Intermedios

Las abreviaturas utilizadas son como sigue:

CDI	1,1'-Carbonildiimidazol	HCl	Ácido clorhídrico
DCM	Diclorometano	LCMS	Espectroscopia de Masa cromatográfica líquida
DEAD	Azodicarboxilato de Dietilo		
DIPEA	Diisopropiletilamina	MeOH	Metanol
DMF	Dimetilformamida	NMO	N-Metilmorfolina N-Óxido
DMSO	Dimetil Sulfóxido	NMP	n-Metil Pirrolidona
EDCI	1-Etil-3- (3'-dimetilaminopropil) carbodiimida	TA	Temperatura Ambiente
		TEA	Trietilamina
		TFA	ácido trifluoroacético
EtOAc	acetato de etilo	THF	Tetrahidrofurano
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño		

Los siguientes intermedios de la fórmula (A):

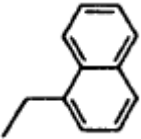
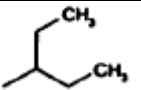
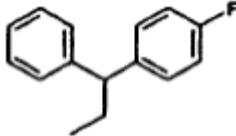
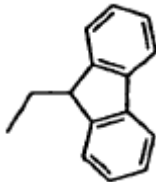
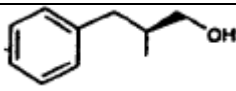
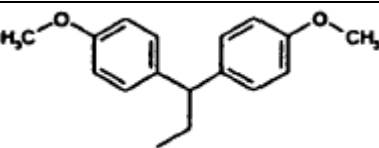
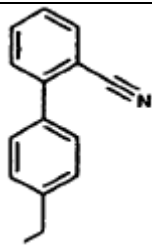


5

se muestran en la Tabla I adelante, su método de preparación que se describe a continuación.

Intermedio	Q	M/s MH+
AA		521

(continuación)

Intermedio	Q	M/s MH+
AB		481
AC		411
AD		539
AE		519
AF		475
AG		581
AH		532

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

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

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

reacción se deja enfriar, se filtra y el disolvente se elimina en vacío. Se obtiene el compuesto de título después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, DCM:MeOH 25:1).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 8.30 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH^+).

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

(1S,4R) -4-(2,6-Dicloro-purin-9-il) -ciclopent-2-enol (9.5 g, 35.05 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (200 mL) seguido por piridina seca (5.54 g, 70.1 mmol). Se agrega clorofornato de etilo (15.21 g, 140.2 mmol) lentamente de tal manera que la temperatura no se eleva por encima de 40°C y la mezcla de reacción se agita a TA. Se muestra que se completa la reacción por LCMS después de 1 hora.

10 El disolvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lava con agua (150 mL) y solución salina (150 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el disolvente se elimina en vacío. Se obtiene el compuesto de título después de cristalización a partir de metanol.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), MS (ES+) m/e 343 (MH^+).

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

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

20

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 8.70 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH^+).

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

25 Una mezcla que comprende di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2-enil]- amina (1.30 g, 2.77 mmol) (1.49 g, 3.17 mmol), metano sulfonamida (0.30 g, 3.17 mmol) y AD-mezcla- α (6.75 g, 1.5 g/mmol) en t-butanol/agua (20 mL de una mezcla 1:1) se trata con tetróxido de osmio (1.5 mL, 4% p/p en agua). Después de agitar vigorosamente a TA durante la noche, la mezcla de reacción se divide en partes entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO_4) y se concentra en vacío para producir el compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 8.35 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 504 (MH^+).

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

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

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

40 Una solución de trifluoroacetato (1S,2R,3S,SR)-3-amino-5-(2,6- dicloro-purin-9-il)- ciclopentano-1,2-diol (0.304 g, 1.0 mmol) en THF (10 mL) se trata con DIPEA (0.387 g, 3.0 mmol) seguido por cloruro de propionilo (0.093 g, 1.0 mmol). Después de agitar a TA durante 2 horas, el disolvente se elimina en vacío y se obtiene el compuesto de título después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA). MS (ES+) m/e 360 (MH^+).

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

45 Se disuelve N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (160 mg, 0.44 mmol) en THF (5 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega DIPEA (69 mg, 0.53 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (96 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que se completa la reacción por LCMS

después de 2 horas. El disolvente se elimina en vacío y se obtiene el compuesto de título después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA).

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

5 También se puede preparar el Intermedio AA utilizando el siguiente proceso:

Etapa AAI1: {2-Cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}- (2,2-difenil-etil)-amina

10 Se disuelve (1S,2R,3S,SR)-3-(Di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (13.0 g, 27.66 mmol) en THF (250 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega DIPEA (4.28 g, 33.19 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (6.0 g, 30.43 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que se completa la reacción por LCMS después de 18 horas. El disolvente se elimina en vacío y la mezcla de reacción se divide en partes entre DCM (250 mL) y HCl 0.1M (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina en vacío para dar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), MS(ES+)m/e 631 (MH⁺).

Etapa AAI2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol

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

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

Etapa AAI3: trifluoroacetato (1S,2R,3S,5R)-3-Amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol

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

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

30 Etapa AAI4: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

35 Se colocan trifluoroacetato (1S,2F,3S,5R)-3-Amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (9.50 g, 16.42 mmol) y DIPEA (6.36 g, 49.27 mmol) en un matraz con THF seco (150 mL). Se agrega cloruro de propionilo (1.52 g, 16.42 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita a TA. Se muestra que se completa la reacción por LCMS después de 1 hora. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM (250 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina en vacío. El sólido se recristaliza a partir de 1,2-dicloroetano para dar el compuesto del título.

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

40 Intermedio AB trifluoroacetato N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{2-Cloro-6-(naft-1-ilmetil)-aminol-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

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

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

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

5 Una mezcla que comprende éster de terc- butilo de ácido [(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2-enil]- propionil-carbámico (6.54 g, 15.8 mmol), metano sulfonamida (1.46 g, 15.3 mmol) y AD-mezcla - α (23 g, 1.5 g/mmol) en t-butano/ agua (80 mL de una mezcla 1:1) se trata con tetróxido de osmio (3.5 mL, 4% p/p en agua). Después de agitar vigorosamente a TA durante 72 horas, la mezcla de reacción se divide en partes entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra en vacío. El residuo resultante se tritura con MeOH para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) m/e 460 (MH⁺).

10 Etapa AB3: trifluoroacetato N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6- [(naft-1-ilmetil)-amino] -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida:

15 Una solución que comprende éster de terc- butilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6- dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil- carbámico (0.5 g, 1.1 mmol), DIPEA (0.227 mL, 1.3 mmol), 1-naftalenometilamina (0.175 ml, 1.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se calienta a 50° C durante la noche. Se agrega HCl 0.1 M (10 mL) a la mezcla de reacción y luego de agitación, la porción orgánica se separa y se trata con TFA (1 mL). Después de reposar a TA durante 2 horas, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título.

Intermedio AC N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida

Etapa AC1: éster de terc- butilo de ácido {(1S,4R) -4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}- propionil- carbámico

20 Se disuelve éster de terc- butilil de ácido [(1S,4R) -4-(2,6-Dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2-enil]-propionil- carbámico (700 mg, 1.64 mmol) en THF (15 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega 3-Pentilamina (315 mg, 3.61mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que se completa la reacción por LCMS después de 18 horas. La mezcla de reacción se divide en partes entre DCM (50 mL) y HCl 0.1 M (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina en vacío para dar el compuesto del título.

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (m, 4H), 0.85 (t, 6H), MS(ES+)m/e 477(MH⁺).

Etapa AC2: éster de terc- butilo de ácido {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-(1-etil- propilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil}-propionil- carbámico

30 El compuesto del título se prepara de forma análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5- (2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano- 1,2-diol al reemplazar di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2-enil]- amina con éster de terc- butilo de ácido {(1S,4R) -4-[2- cloro-6-(1-etil-propilamino) -purin-9-il]-ciclopent-2-enil}-propionil- carbámico. Se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA).

35 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.95 (t, 6H).

Etapa AC3:N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida:

40 Se disuelve éster de terc butilo de ácido {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6 -(1- etil-propilamino) -purin-9-il]- 2,3-dihidroxi-ciclopentil}-propionil- carbámico (300 mg, 0.59 mmol) en DCM (5 mL). Se agrega TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agita a TA. Se muestra que se completa la reacción por LCMS después de 1 hora. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM (50 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina en vacío para dar el compuesto del título.

45 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.95 (t, 6H), MS (ES+) m/e 411 (MH⁺).

Intermedio AD-AH

Estos compuestos a saber,

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-{2-cloro-6-[2-(4-fluoro -fenil)-2-fenil-etilamino]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Intermedio AD),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-{2-cloro-6-[(9H-fluoren-9-ilmetil) -amino]-purin-9-ilo -2,3-dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Intermedio AE),

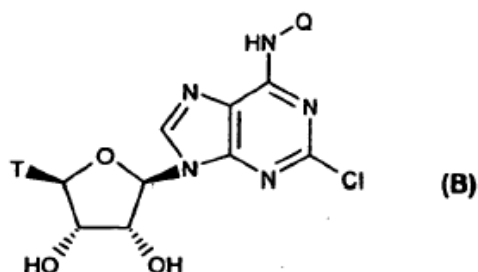
5 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil -etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AF),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-{6-[2,2-bis-(4- metoxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida (Intermedio AG),

10 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4- {2-Cloro-6-[(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil) -amino]-purin-9-il} -2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AH),

se preparan de forma análoga al Intermedio AB al reemplazar 1-naftalenometilamina con la amina apropiada.


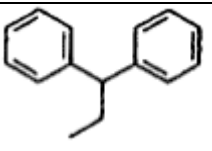
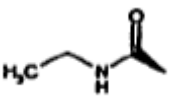
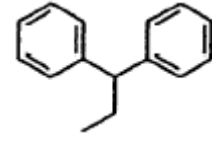
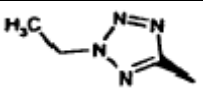

Los siguientes intermedios de la fórmula (B):



se muestran en la Tabla 2 adelante, su método de preparación que se describe a continuación.

15

Tabla 2

Intermedio	T	Q	M/s MH+
BA			482
BB			524
BC			368

Intermedio BA (2R,3R,4S,5R)-2-[2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -5-hidroximetil-tetrahidro- furan-3,4- diol

20 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de Di Ayres, Barry Edward; Gregson, Michael; Ewan, George Blanch; Keeling, Suzanne Elaine; Bell, Richard. 'Preparation of aminopurine-β-D-ribofuranuronamide derivatives as antiinflammatories'. (WO 96/02553)

Intermedio BB trifluoroacetato de etilamida de ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-Cloro- 6-(2,2-difenil-etilamino)-purin- 9-il]-3,4-dihidroxi- tetrahidrofuran- 2-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de Gregson, Michael; Ayres, Barry Edward; Ewan, George Blanch; Ellis, Frank; Knight, John. 'Preparation of diaminopurinylribofuranuronamide derivatives as antiinflammatories.' (WO 94/17090)

Intermedio BC (2R,3R,4S,5R)-2- [2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol- 5-il)-tetrahidro- furan-3,4- diol

10 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de 'Preparation of 2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diol nucleosides as anti-inflammatory agents and agonists against adenosine receptors.' Cox, Brian; Keeling, Suzanne Elaine; Allen, David George; Redgrave, Alison Judith; Barker, Michael David; Hobbs, Heather; Roper, Thomas Davis, IV; Geden, Joanna Victoria. (Glaxo Group Ltd., UK). Sol. Int. PCT (1998), 118 pp. WO 98/28319 A1

Intermedio C 1,3-Di-(R)- pirrolidin-3-il-urea

Etapas C1: 1,3-Bis-((R)-1-bencil- pirrolidin-3-il) -urea

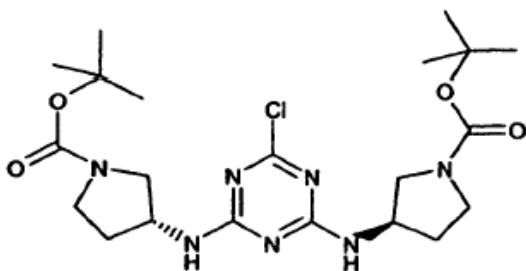
15 Una solución que comprende (R)-1-bencil-pirrolidin- 3-ilamina (5.0 g, 28.4 mmol) en DCM (10 mL) se trata con CDI (2.3 g, 14.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 48 horas. El disolvente se elimina en vacío y el residuo resultante se disuelve en EtOAc. Esta porción se lava con agua seguida por solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío para producir el compuesto del título como sólido naranja pálido.

Etapas C2: 1,3-Di-(R)-pirrolidin -3-il-urea

20 A una solución de 1,3-bis-((R)-1-bencil-pirrolidin- 3-il)-urea (5.34 g, 14.1 mmol) en etanol (80 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se agrega hidróxido de paladio sobre carbono (1.07 g). La mezcla de reacción se purga con argón y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos días, después de ese tiempo, la mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran en vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

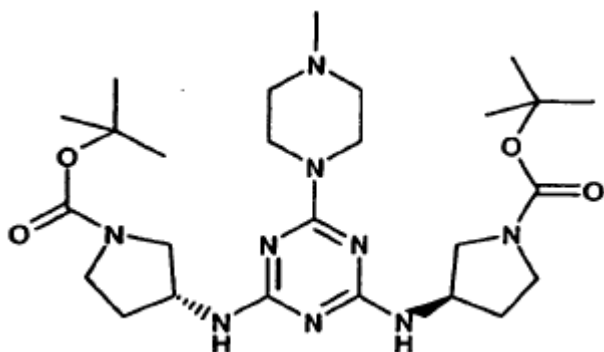
Intermedio D trifluoroacetato de 6-(4-Metil-piperazin-1-il) -N,N'-di-(R)-pirrolidin-3-il-[1,3,5] triazina-2,4-diamina:

25 Etapas D1: Intermedio D1



30 A una solución enfriada (0° C) de cloruro cianúrico (0.1 g, 0.54 mmol) en THF (1 mL) y DIPEA (1 mL) se agrega en forma de gotas, (R)-3-amino-1-N- Boc-pirrolidina (0.202 g, 1.08 mmol) en THF (1mL). Después de agitar a TA durante 1 hora, el disolvente se elimina en vacío y el producto se divide en partes entre DCM y HCl 2M. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío para producir el Intermedio D1 que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas D2: Intermedio D2

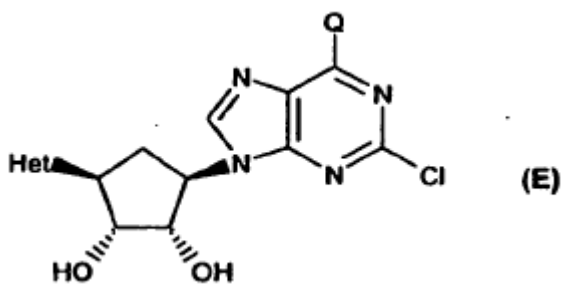


- 5 Una mezcla de reacción que comprende el Intermedio D1 (0.1 g, 0.21 mmol), metilpiperazina (0.104 g, 1.03 mmol), yoduro de sodio (0.031 g, 0.21 mmol) en NMP (0.25 ml) y acetonitrilo (0.25 mL) se calienta utilizando radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160°C durante 30 minutos. Se obtiene el Intermedio D2 después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA).

Etapa D3: trifluoroacetato de 6-(4-Metil-piperazin-1-il)- N,N-di-(R)-pirrolidin -3-il-[1,3,5] triazina-2,4-diamina

Una solución del Intermedio D2 (0.1 g, 0.18 mmol) en DCM (2 mL) se trata con TFA (1 mL) y se agita a TA durante 2 horas. El disolvente se elimina en vacío para producir el producto del título.

- 10 Los siguientes intermedios de la fórmula (E):

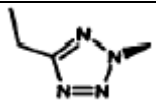
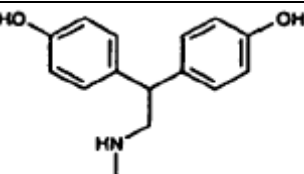
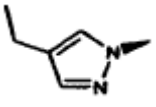
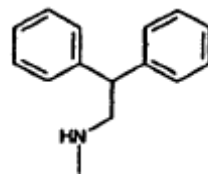
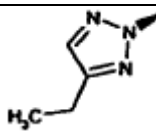



se muestran en la tabla 3 adelante.

Tabla 3

Intermedio	Het	Q
EA		

(continuación)

Intermedio	Het	Q
EB		
EC		
ED		

5 Intermedio EA (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -5-(5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopentano- 1,2-diol

Etapa EA1: 2,6-Dicloro-9- [(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2- il)- ciclopent-2-enil]-9H- purina

El compuesto del título se prepara de forma análoga a la di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2- enil]- amina (AA3) al reemplazar di-t-butyliminodicarboxilato con 5-etiltetrazol. MS (ES+) m/e 351.2(MH⁺)

Etapa EA2: {2-Cloro-9-[(1R,4S)-4- (5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopent -2-enil]-9H-purin -6-il)- (2,2-difenil-etil)- amina

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (AA7) al reemplazar N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6- dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (160 mg, 0.44 mmol) con 2,6-dicloro-9- [(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopent-2-enil]-9H-purina (EA1). MS (ES+) m/e 512.2 (MH⁺)

Etapa EA3: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino) -purin-9-il]-5-(5-etiltetrazol-2-il)- ciclopentano- 1,2-diol

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a la (1S,2R,3S,5R)-3- (di-Boc-amino)-5- (2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano- 1,2-diol (AA4) al reemplazar di-Boc-[(1S,4R)4-(2,6-dicloro -purin-9-il)- ciclopent-2-enil]- amina con {2-cloro- 9-[(1R,4S)-4- (5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopent-2-enil] -9H-purin-6-il)- (2,2-difenil-etil)- amina. MS (ES+)m/e 546.2 (MH⁺)

20 Intermedio EB (1R,2S,3R,5S) -3-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi- fenil)etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-5-(5-etiltetrazol- 2-il)-ciclopentano-1,2-diol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al 1R,2S,3R,5S) -3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)- purin- 9-il]-5-(5-etil -teuazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol (Intermedio EA) al reemplazar 2,2-difeniletilamina con 4,4'-(2-aminoetilideno) bisfenol. MS (ES+) m/e 578.34 (MH⁺)

25 Intermedio EC (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -5-(4-etil-pirazol-1-il)- ciclopentano- 1,2-diol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al 1R,2S,3R,3S)-3-[2-cloro -6-(2,2-difenil-etilamino)- purin- 9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol (Intermedio EA) al reemplazar 5-etiltetrazol con 4-etil-1H-pirazol. MS (ES+) m/e 544.23 (MH⁺)

Intermedio ED 3-(2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (4-etil- [1,2,3] triazol-1-il)- ciclopentano-1,2-diol

Etapa ED1: 2,6-Dicloro-9-[(1R,4S) -4-(4-etil-[1,2,3] triazol -1-il)- ciclopent-2-enil]-9H- purina

5 Una mezcla que comprende trifenilfosfina (0.299 g, 0.874 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.267 g, 0.291 mmol) en THF seco (5 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se agita a TA durante 10 minutos. Esta mezcla luego se agrega a una mezcla preagitada de éster de etilo éster de (1S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)- ciclopent-2- enilo de ácido carbónico (Intermedio AA2) (2.00 g, 5.83 mmol) y 4-etil-2H-[1,2,3] triazol (0.594 g, 6.12 mmol) en THF (15 mL). La mezcla resultante se agita a TA durante la noche y luego se concentra en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (MH^+) 350).

10 Etapa ED2: 3-(2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (4-etil-[1,2,3] triazol-1-il)- ciclopentano-1,2-diol

15 Una solución de 2,6-dicloro-9- [(1R,4S)-4-(4-etil- [1,2,3] triazol-1-il)- ciclopent-2-enil]-9H-purina (1.442 g, 4.12 mmol) en EtOAc (15 mL) y MeCN (15 mL) se trata con una solución de tricloruro de rutenio (0.120 g, 0.58 mmol) y peryodato de sodio (1.32 g, 6.18 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 6 horas y luego se trata con metabisulfito de sodio (solución acuosa saturada, 25 mL) y luego se agita durante la noche. La mezcla resultante se divide en partes entre agua y EtOAc y la porción acuosa se extrae con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja sólido. (MH^+ 350).

También se puede preparar el Intermedio ED utilizando el siguiente método:

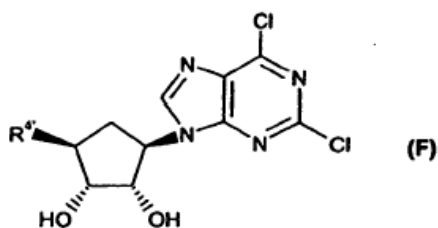
20 Etapa ED1': 2,6-Dicloro-9- [(1R,4S)-4-(4-etil- [1,2,3] triazol-2-il)- ciclopent-2-enil]-9H- purina

El compuesto del título se prepara de forma análoga a la di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro -purin-9-il)- ciclopent-2- enil]-amina (AA3) al reemplazar di-t-butiliminodicarboxilato con 4-etil-2H-[1,2,3] triazol.

Etapa ED2': (1R,2S,3R,5S)-3- (2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (4-etil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5- (2,6-dicloro -purin-9-il)-ciclopentano- 1,2-diol (AA4) al reemplazar di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- ciclopent-2-enil]- amina con 2,6-dicloro-9-[(1R,4S)-4-(4-etil- [1,2,3] triazol-2-il)- ciclopent-2-enil]-9H-purina (Etapa 1).

Los siguientes intermedios de la fórmula (F):



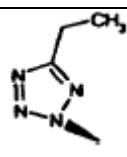
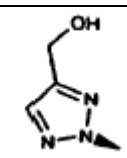
se muestran en la Tabla 4 adelante, su método de preparación que se describe a continuación.

30

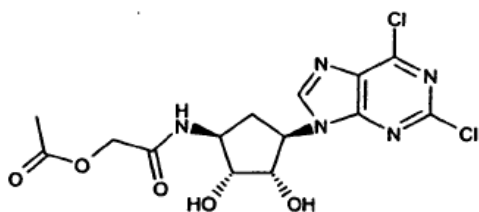
Tabla 4

Intermedio	R ⁴
FA	

(continuación)

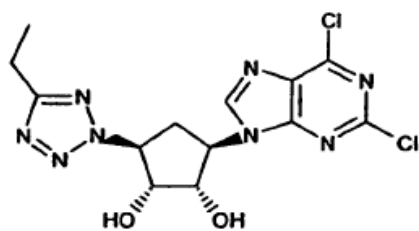
Intermedio	R4'
FB	
FC	

5 Intermedio FA éster e [(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi- ciclopentilcarbamoil]- metilo de ácido acético



Este compuesto se prepara de forma análoga al Intermedio AA al reemplazar cloruro de propionilo en la etapa AA6 con cloruro de acetoxiacetilo.

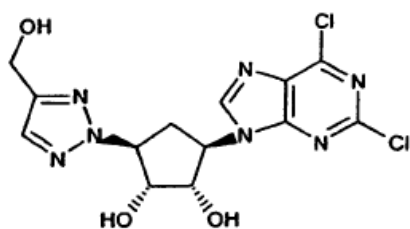
Intermedio FB (1R,2S,3R,5S)-3- (2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (5-etil- tetrazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol



10

Este compuesto se prepara de forma análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5- (2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano- 1,2-diol (Etapa AA4) al reemplazar di-t-butyliminodicarboxilato (Etapa AA3) con 5-etil-2H- tetrazol.

Intermedio FC (1R,2S,3R,5S)-3- (2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano- 1,2-diol

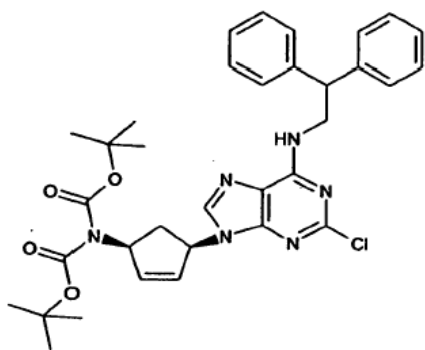


15

Este compuesto se prepara de forma análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (Etapa AA4) al reemplazar di-t-butyliminodicarboxilato (Etapa AA3) con (2H-[1,2,3] triazol-4-il)-metanol.

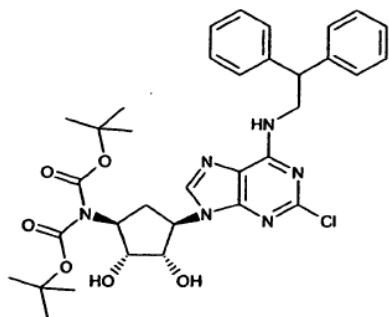
5 Intermedio GA éster de {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentilcarbamoil]- metilo de ácido acético

Etapa GA1:



10 Se disuelven Di-Boc-[(1S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina (Etapa AA3) (7.0 g, 14.9 mmol), 2,2-difeniletilamina y DIPEA (2.3 g, 17.9 mmol) en THF seco (100 mL) y se agita a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en vacío y el residuo se divide en partes entre DCM y (0.1 M) HCl (ac). Las porciones orgánicas se lavan con agua, solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se reducen en vacío para producir el compuesto del título.

Etapa GA2:



15 Se colocan el Intermedio GA1 (8.9 g, 14 mmol) y 4-metilmorfolina 4-óxido (3.3 g, 28 mmol) en un matraz con THF (75 mL). Se agrega OsO₄ (4% en agua) (7.5 mL) y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en vacío y el residuo se divide en porciones entre DCM y HCL (0.1 M) (ac). Los orgánicos se lavan con agua y solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se reducen en vacío. El compuesto del título se precipita a partir de MeOH.

20 Etapa GA3: Clorhidrato de (1S,2R,3S,5R)-3-Amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol

Se disuelve/ se suspende el Intermedio GA2 (6.8 g, 10 mmol) en HCl (4 M) en dioxano (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título.

25 Etapa GA4: éster de {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentilcarbamoil]- metilo de ácido acético

Se disuelve clorhidrato de (1S,2R,3S,5R)-3-Amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (Intermedio GA3) (3.0 g, 5.6 mmol) en THF seco (100 mL) y TEA (2.8 g, 28 mmol). Se disuelve cloruro de acetoxiacetil (0.76 g, 5.6 mmol) en THF seco (4 mL) y se agrega a la mezcla de reacción en forma de gotas.

El disolvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes ente DCM y NaHCO₃ (ac) (sat). Los orgánicos se lavan con agua y solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se reducen en vacío y se obtiene el compuesto de título después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, DCM:MeOH 20:1).

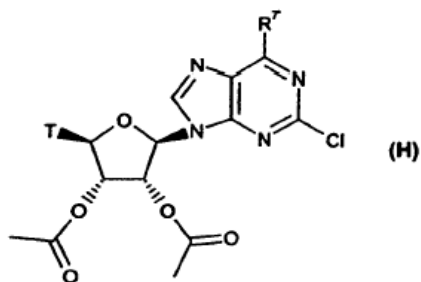
5 Intermedio GB (1R,2S,3R,5S)-3- [2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il]-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano-1,2 -diol

10 (1R,2S,3R,5S)-3- [2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)- purin-9-il]-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano- 1,2- diol se prepara de forma análoga a la N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino)- purin-9-il]- 2,3-dihidroxi- ciclopentil)-propionamida al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida, con (1R,2S,3R,5S)-3-(2,6- dicloro-purin-9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano- 1,2- diol (Intermedio FC).

Intermedio GC N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-Bencil-2- hidroxil-etilamino) -2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)- 2-hidroxil- acetamida

15 N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-Bencil-2-hidroxil- etilamino)-2-cloro- purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-hidroxil- acetamida se prepara de forma análoga al N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]- 2,3- dihidroxil-ciclopentil)- propionamida al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi- ciclopentil)- propionamida, con éster de [(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil]- metilo de ácido acético (Intermedio FA) y reemplazar 2,2-difeniletilamina con (4Z,6Z)- (S)-fenilalinol.

Los siguientes intermedios de la fórmula (H):



20 se muestran en la Tabla 5 adelante, su método de preparación que se describe a continuación.

Tabla 5

Intermedio	T	R ⁷
HA		-Cl
HB		Cl
HC		

Intermedio HA éster de (2S,3S,4R,5R)-4-acetoxi-5-(2,6- dicloro-purin-9-il) -2-etilcarbamoil-tetrahidrofuran- 3-ilo de ácido acético

5 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de Vittori, S.; Costanzi, S.; Lambertucci, C.; Volpini, R.; Cristalli, G. Coupling of 2,6-disubstituted purines to ribose-modified sugars. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* (2001), 20(4-7), 771-774.

Intermedio HB (2R,3R,4R,5R) -4-acetoxi-5-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-i) -tetrahydro-furan-3-ilo de ácido acético

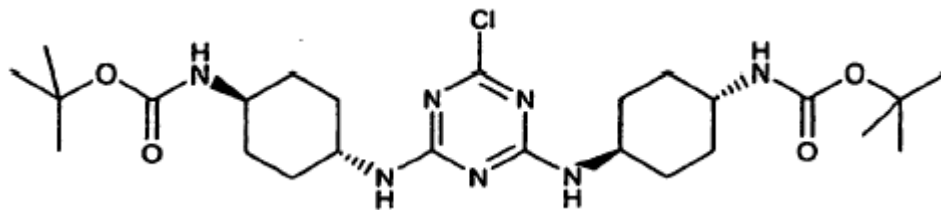
10 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de Cox, Brian; Keeling, Suzanne Elaine; Allen, David George; Redgrave, Alison Judith; Barker, Michael David; Hobbs, Heather; Roper, Thomas Davis, IV; Geden, Joanna Victoria. Preparation of 2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nucleosides as antiinflammatory agents and agonists against adenosine receptors. (WO 98/28319 A1)

Intermedio HC éster de (2R,3R,4R,5R) -4-acetoxi-5-[2-cloro-(2,2- difenil-etilamino)-purin-9-il]- 2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3-ilo de ácido acético

15 El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de Cox, Brian; Keeling, Suzanne Elaine; Allen, David George; Redgrave, Alison Judith; Barker, Michael David; Hobbs, Heather; Roper, Thomas Davis, IV; Geden, Joanna Victoria. Preparation of 2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nucleosides as antiinflammatory agents and agonists against adenosine receptors. (WO 98/28319 A 1)

Intermedio IA N,N'-Bis- (4-amino-ciclohexil)-6-cloro- [1,3,5] triazina-1,4-diamina

Etapa IA1: Intermedio IA1



20 A una solución enfriada (0°C) de cloruro cianúrico (1 eq.) en THF y se agrega DIPEA en forma de gotas, éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil)- carbámico (2 eq.) en THF. Después de agitar a TA durante 1 hora, el disolvente se elimina en vacío y el producto se divide en partes entre DCM y HCl 2 M. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra en vacío para producir el Intermedio IA1 que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa IA2: trifluoroacetato de N,N'-Bis-(4-amino- ciclohexil)-6-cloro- [1,3,5]triazina-2,4-diamina

30 Una solución del Intermedio IA1 en DCM se trata con TFA y se agita a TA durante 2 horas. El disolvente se elimina en vacío el material luego se disuelve en volumen mínimo de solución de etanol/carbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH de la solución se ajusta a pH 9 (asegurando que el compuesto permanezca en la solución). La solución se carga en una columna Isolute™ C18 y se lava a través de, en primer lugar, con agua y luego con MeOH. Las fracciones se combinan y se concentran en vacío para producir el producto del título.

Intermedio IB N,N'-Bis- (4-amino-ciclohexil)- [1,3,5]triazina-2,4-diamina

35 A una solución de trifluoroacetato de N,N'-bis- (4-amino-ciclohexil)-6- cloro-[1,3,5] triazina-2,4-diamina (Intermedio IA) en etanol bajo una atmósfera inerte de argón se agrega catalizador de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se purga con argón y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y/o después de lo cual, la mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran en vacío para producir el compuesto del título.

N,N'-Bis-(4-amino-ciclohexil) -[1,3,5]triazina-2,4-diamina (Intermedio IB) también se puede preparar utilizando el siguiente proceso:

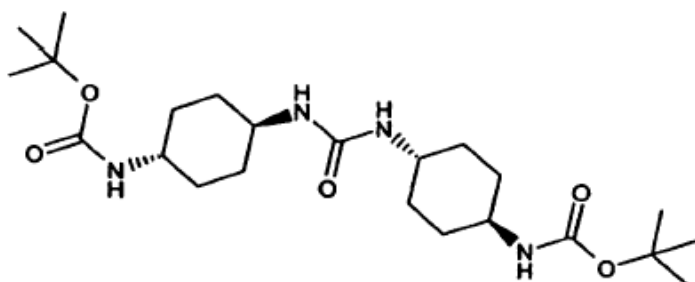
40 N,N'-Bis- (4-amino-ciclohexil) -[1,3,5]triazina-2,4-diamina se prepara de forma análoga a la N,N'-bis-(4- amino-ciclohexil)- 6-cloro-[1,3,5] triazina-2,4-diamina al reemplazar cloruro cianúrico con 2,4- dicloro-[1,3,5] triazina.

Intermedio IC 1,3-Bis- (4-amino-ciclohexil)-urea

Se prepara (1,3-Bis-(4-amino- ciclohexil)-urea de forma análoga a la 1,3-di-(R) -pirrolidin-3-il-urea (Intermedio C) al reemplazar (R)-1-bencil- pirrolidin-3-ilamina con éster de bencil de ácido (4-aminociclohexil)- carbámico.

El Intermedio IC también se puede preparar utilizando el siguiente proceso:

5 Etapa IC1:



Este compuesto se prepara de forma análoga al Intermedio C al reemplazar (R)-1-bencil- pirrolidin-3- ilamina con éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil)- carbámico.

Etapa IC2: 1,3-Bis- (4-amino-ciclohexil)-urea

- 10 Este compuesto se prepara de forma análoga al trifluoroacetato de N,N'-bis-(4-amino- ciclohexil)-6-cloro-[1,3,5] triazina-2,4-diamina (IA2) al reemplazar el Intermedio IA1, con el Intermedio IC1.

Intermedio ID Bis-((R)-3-amino -pirrolidin-1-il)- metanona

- 15 Se prepara Bis- ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)- metanona de forma análoga a la 1,3-bis-(4-amino- ciclohexil)- urea (Intermedio IC) al reemplazar éster de terc butilo de ácido 4-amino-ciclohexil) carbámico con éster de terc- butilo de ácido (R)-pirrolidin -3-il- carbámico.

Intermedio IE Bis-(4-amino- piperidin-1-il)- metanona

Se prepara Bis- (4-amino-piperidin-1-il)- metanona de forma análoga a la 1,3-bis- (4-aminociclohexil)- urea (Intermedio IC), al reemplazar éster de terc- butilo de ácido 4-amino-ciclohexil)- carbámico con éster de terc- butilo de ácido piperidin-4-il- carbámico.

- 20 Intermedio IF (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-Amino-pirrolidino-1-carboxílico

Etapa IF1: éster de fenilo de ácido (4-terc- Butoxicarbonilamino-ciclohexil)- carbámico

- 25 Se agrega clorformato de fenilo (1 eq.) en forma de gotas a una solución de piridina en DCM. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y una solución de éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil)- carbámico (1 eq.) en DCM se agrega en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se divide en partes entre HCl (0.2 M) (ac) y DCM. Los orgánicos se lavan con agua (x2), NaHCO₃ (sat) (ac) y solución salina. Los orgánicos se secan (MgSO₄), se filtran y se reducen en vacío para producir el compuesto del título.

Etapa IF2: éster de terc- butilo de ácido [(R)-1-(4-terc- Butoxicarbonilamino-ciclohexilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]- carbámico

- 30 Se disuelven éster de fenilo de ácido (4-terc- Butoxicarbonilamino-ciclohexil)- carbámico (1 eq.) y éster de terc- butilo de ácido (R)-pirrolidin-3-il- carbámico (1 eq.) en NMP y se calienta a 100°C durante 1 hora.

Etapa IF3: (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-Amino- pirrolidina-1 -carboxílico

Se prepara (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-Amino-pirrolidina-1 -carboxílico de forma análoga a la N,N'-bis-(4- amino-ciclohexil)-6-cloro-[1,3,5] triazina-2,4-diamina (Intermedio IA) al reemplazar el Intermedio IA1 con éster de acid terc- butilo [(R)-1-(4- terc- butoxicarbonilamino- ciclohexilcarbamoil)-pirrolidin-3-il]- carbámico (IF2)

Intermedio IG (4-amino- ciclohexil)-amida de ácido 4-Amino-piperidina-1 -carboxílico

Se prepara (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido 4-Amino-piperidina-1 -carboxílico de forma análoga al (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3- amino-pirrolidina- 1 -carboxílico (Intermedio IF) al reemplazar éster de terc- butilo de ácido (R)-pirrolidin-3-il- carbámico con éster de terc- butilo de ácido piperidin-4-il- carbámico.

5 Intermedio IH (4-Amino-piperidin-1-il)- ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)- metanona

Se prepara (4-Amino- piperidin-1-il)- ((R)-3-amino- pirrolidin-1-il)- metanona de forma análoga al (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-amino- pirrolidina- 1 -carboxílico (Intermedio IF) al reemplazar éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil)- carbámico con éster de terc- butilo de ácido piperidin-4-il- carbámico.

Intermedio II 1-(4-Amino-ciclohexil) -3-(R)-pirrolidin-3- il-urea

10 Se prepara 1-(4-Amino-ciclohexil) -3-(R)-pirrolidin-3-il-urea de forma análoga a la (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-amino- pirrolidina-1 -carboxílico (Intermedio IF) al reemplazar éster de terc- butilo de ácido (R)-pirrolidin-3-il- carbámico con éster de terc- butilo de ácido (R)-3- amino-pirrolidino-1 -carboxílico.

Intermedio IJ (R)-pirrolidin -3-ilamida de ácido (R)-3-Amino-pirrolidina-1 -carboxílico

15 Se prepara (R)-pirrolidin- 3-ilamida de ácido (R)-3-Amino- pirrolidina-1 -carboxílico de forma análoga a la (4-amino-ciclohexil)-amida de ácido (R)-3-amino-pirrolidina- 1 -carboxílico (Intermedio IF) al reemplazar éster de terc- butilo de ácido (4-amino-ciclohexil)- carbámico con éster de terc -butilo de ácido (R)-3-amino- pirrolidina-1 -carboxílico.

Intermedio IK 3,4-Bis- (4-amino-ciclohexilamino) -ciclobut-3-eno-1,2- diona

20 Se disuelven éster de terc- butilo de ácido (4-Amino-ciclohexil)- carbámico (2 eq.) y 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (1 eq.) en EtOH y se calienta a 120°C durante 1 hora en el microondas. El disolvente se elimina en vacío. El material resultante se disuelve en DCM. Se agrega TFA y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 horas. El disolvente se elimina en vacío el material luego se disuelve en volumen mínimo de solución de etanol/carbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH de la solución se ajusta a pH 9 (asegurando que el compuesto permanezca en la solución). La solución se carga en una columna Isolute™ C 18 y se lava a través de primero con agua y luego con MeOH. Las fracciones se combinan y se concentran en vacío para producir el producto del título.

25 Intermedio JA éster de terc- butilo de ácido (4-((R)-3-Pirrolidin-3-ilureido)- ciclohexil)- carbámico

Etapas JA1: éster de terc- butilo de ácido (4-[3-((R)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-ureido]-ciclohexil)- carbámico

Se disuelven éster de fenilo de ácido (4-terc- Butoxicarbonilamino-ciclohexil)- carbámico (1 eq.) y (R)-1-bencil-pirrolidin-3- ilamina (1 eq.) en NMP y se calienta a 100°C durante 1 hora.

Etapas JA2: éster de terc- butilo de ácido [4-((R)-3- Pirrolidin-3-ilureido)-ciclohexil]- carbámico

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

35 Intermedio JB éster de terc- butilo de ácido [(R)-1-((R)-Pirrolidin-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-3-il]- carbámico

Etapas JB1: éster de fenilo de ácido (R)-3-terc- Butoxicarbonilamino- pirrolidina-1 -carboxílico

40 Se agrega clorofornato de fenilo (1 eq.) en forma de gotas a una solución de piridina en DCM. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y una solución de éster de terc- butilo de ácido (R)-pirrolidin-3-il- carbámico (1 eq.) en DCM se agrega en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se divide en partes entre HCl (0.2 M) (ac) y DCM. Los orgánicos se lavan con agua, NaHCO₃ (sat) (ac) y solución salina. Los orgánicos se secan (MgSO₄), se filtran y se reducen en vacío para producir el compuesto del título.

Etapas JB2: éster de terc- butilo de ácido [(R)-1-((R)-1- Bencil-pirrolidin-3-ilcarbamoil)- pirrolidin-3-il]- carbámico

Se disuelven de éster de fenilo de ácido (R)-3-terc- Butoxicarbonilamino-pirrolidina-1 -carboxílico (1 eq.) y (R)-1-bencil- pirrolidin- 3-ilamina (1 eq.) en NMP y se calienta a 100°C durante 1 hora.

Etapa JB3: éster de terc- butilo de ácido [(R)-1-((R)- Pirrolidin-3-ilcarbamoil) -pirrolidin-3-il]- carbámico

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

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

- 10 Se prepara éster de terc- butilo de ácido {4-[3-(4- Amino-ciclohexil) -ureido]-ciclohexil}- carbámico de forma análoga al éster de terc- butilo de ácido [4-((R)-3- pirrolidin-3-ilureido) -ciclohexil]- carbámico, al reemplazar (R)-1-bencil -pirrolidin-3- ilamina, con éster de bencilo de ácido (4-amino- ciclohexil)- carbámico.

Intermedio K N-((1S,2R,3S,4R) -4-12-((R)-3-Amino- pirrolidin-1-il)-6- (2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi- ciclopentil}-propionamida

- 15 Etapa K1: éster de terc- butilo de ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il)- carbámico

- 20 Una mezcla de reacción que comprende N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2-difenil-etilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)- propionamida (Intermedio AA) (2.5 g, 4.80 mmol) y (3R)- (+)- (3-Boc-amino) pirrolidina (2.5 g, 13.6 mmol) en DMSO (8 mL) se calienta a 100° C durante la noche. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C 18, 0-20% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA) produce el compuesto del título.

Etapa K2: diclorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R)-3- amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9- il]- 2,3-dihidroxiciclopentil)- propionamida

- 25 Se disuelve éster de terc- butilo de ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il)- carbámico (ca 4.80 mmol) en HCl 1.25 M en MeOH (60 mL). Después de agitar a TA durante 3 días, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título como un sólido marrón. Este se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

- 30 Se disuelve diclorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((Rp3-Amino-pirrolidin-1-il)- 6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il)- 2,3-dihidroxiciclopentil)- propionamida (ca. 7.7 mmol) en volumen mínimo de una mezcla de solución de etanol/carbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH de la solución se ajusta a pH 7 (asegurando que el compuesto permanezca en la solución). La solución se carga en una columna Isolute™ C 18 y se lava a través de, en primer lugar, con agua y luego con MeOH. Las fracciones se combinan y se concentran en vacío y luego se purifican adicionalmente al repetir el proceso anterior para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorociado): m/z [MH⁺] 571

Intermedio LA éster de (2R,3R,4S,5S)- 4-acetoxi-2-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5-etilcarbamoil-tetrahidrofurán- 3-ilo de ácido acético

- 40 Se puede preparar este compuesto mediante el procedimiento de Vittori, S.; Costanzi, S.; Lambertucci, C.; Volpini, R.; Cristalli, G. Dipartimento di Scienze Chimiche, University of Camerino, Camerino, Italia. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids (2001), 20(4-7), 771-774.

Intermedio LB éster de ácido (2R,3R,4R,5R)-4-acetoxi-2-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5-metoximetil-tetrahidrofurán- 3-ilo de ácido acético

- 45 Se puede preparar este compuesto mediante el procedimiento de van Tilburg, Erica W.; van der Klein, Pieter A.M.; von Frijtag Drabbe Kuenzel, Jacobien K.; de Groote, Miriam; Stannek, Christina; Lorenzen, Anna; IJzerman, Ad P. Division of Medicinal Chemistry, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden, Neth. Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(18), 2966-2975.

Intermedio LC éster de (2R,3R,4R,5S)- 4-acetoxi-2-(2,6- dicloro-purin-9-il)-5- (3-etil-isoxazol-5-il)-tetrahidro- furan-3-ilo de ácido acético

5 Se puede preparar este compuesto mediante el procedimiento de Chan, Chuen; Cousins, Richard Peter Charles; Cox, Brian. Preparation and antiinflammatory activity of 2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol derivatives. (WO 99/38877)

Intermedio LD éster de (2R,3R,4R,SR)-4-acetoxi-2-(2,6- dicloro-purin-9-il)-5- (2-etil-2H-tetrazol- 5-il)-tetrahidro-furan-3-ilo de ácido acético

10 Se puede preparar este compuesto mediante el procedimiento de Cox, Brian; Keeling, Suzanne Elaine; Allen, David George; Redgrave, Alison Judith; Barker, Michael David; Hobbs, Heather; Roper, Thomas Davis, IV; Geden, Joanna Victoria. (Glaxo Group Ltd., UK). (WO 98/28319)

Intermedio LE éster de (2R,3R,4R,5R)-4-acetoxi- acetoximetil-2- (2,6-dicloro-purin -9-il)-tetrahidrofuran- 3-ilo de ácido acético

15 Se puede preparar este compuesto mediante el procedimiento de Francom, Paula; Robins, Morris J. Nucleic Acid Related Compounds. 118. Nonaqueous Diazotization of Aminopurina Derivatives. Convenient Access to 6-Halo- and 2,6-Dihalopurine Nucleosides and 2'-Deoxinucleosides with Acyl o Silyl Halides. Journal of Organic Chemistry (2003), 68(2), 666-669.

Intermedios NA-NC

Estos compuestos a saber,

Éster de metilo de ácido [(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-Dicloro- purin-9-il)-2,3- dihidroxi-ciclopentil]- carbámico,

20 N-[(1S,2R,3S,4R) 4-(2,6-Dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2- hidrox-acetamida,

[(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin-9-il) -2,3-dihidroxiciclopentil] –amida de ácido ciclobutanocarboxílico,

Se pueden preparar de forma análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(2,6-dicloro-purin -9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil]-propionamida (Intermedio AA6) al reemplazar cloruro de propionilo con el cloruro o cloroformato de ácido apropiado.

Intermedios ND-NE

25 Estos compuestos a saber,

(1R,2S,3R,5S) -3-(2,6-Dicloro-purin-9- il)-5- (5-etil-tetrazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol y

(1R,2S,3R,5S) -3-(2,6-Dicloro-purin-9-il)-5- (4-etil-pirazol-1-il)- ciclopentano-1,2-diol,

se pueden preparar de forma análoga al Intermedio ED al reemplazar 4-etil-2H-[1,2,3] triazol (Etapa ED1') con 5-etil-2H -tetrazol y 4-etil-1H-pirazol, respectivamente.

30 Intermedio MA nitromalonaldehído sodio

Se puede preparar nitromalonaldehído sodio como se describe por Fanta P.E. Org. Syntheses, Coll. Vol. 4 (1963), pp 844-845.

Intermedio QA {(1S,2R,3S,4R,4- [2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-hidroxi-acetamida

35 Se puede preparar el compuesto del título al disolver éster de {(1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2- difeniletilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)- metilo de ácido acético (Intermedio GA) en HCl 1.25M en metanol, agitando a TA hasta completar , y eliminar los componentes volátiles bajo presión reducida.

Intermedio QB N-[(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-Difeniletilamino) -2-hidrazino-purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-hidroxi- acetamida

5 Se puede preparar el compuesto del título al disolver $\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QA) en monohidrato de hidrazina, y agitando a TA durante 72 horas. Se agrega suficiente alcohol isopropílico para dar una relación final de 20% de alcohol isopropílico en monohidrato de hidrazina, antes los componentes volátiles se eliminan bajo presión reducida, para dejar un sólido gomoso. Este se tritura con agua, y se agita durante 12 horas. La suspensión resultante se puede filtrar, se lava con agua, y se seca, para dar un sólido incoloro, a ser utilizado sin purificación adicional.

Intermedio QC $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2\text{-Hidrazino-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

10 Se puede preparar el compuesto del título a partir de $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2\text{-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-feniletilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio GC), como se describe para $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-difeniletalmino) -2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QB).

Intermedio QD $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-2-(4\text{-nitro-pirazol-1-il})-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

15 Ruta A

Se puede preparar el compuesto del título al disolver $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-difeniletalmino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QB) en etanol, agregar 1.2 eq. de nitromalonaldehído de sodio (Intermedio MA), y agitar la solución resultante a reflujo durante 3 horas. La concentración de la solución bajo presión reducida, dilución con hexano para dar una suspensión y filtración daría el producto como un sólido incoloro.

Ruta B

25 Se puede preparar el compuesto del título al disolver $\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QA) en N-metil-2-pirrolidinona, seguido por carbonato de potasio (5 eq.) y 4-nitropirazol (10 eq.). La mezcla se calienta mediante irradiación de microondas a 150°C durante 2 horas, luego se diluye con acetato de etilo y se lava consecutivamente con agua (x2) y solución salina, antes se seca sobre sulfato de magnesio. La filtración, eliminación de los componentes volátiles bajo presión reducida y purificación mediante cromatografía de columna flash/ cristalización daría el producto deseado.

Intermedio QE $N-\{(1S,2R,3S,4R) -2,3\text{-Dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-2-(4-nitropirazol-1-il)-purin-9-il]-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

30 Se puede preparar el compuesto del título a partir de $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2\text{-hidrazino-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-feniletalmino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QC), como se describe para $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4\text{-nitro-pirazol-1-il})-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Rutas A & B) (Intermedio QD).

35 Intermedio QF $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4\text{-Amino-pirazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

40 Se puede preparar el compuesto del título al disolver $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-difeniletalmino)-2-(4\text{-nitropirazol-1-il})-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QD) en metanol y agregar a 2:1 por mezcla de masa de carbono activado y cloruro de hierro (III) (40 mol% con respecto al sustrato), seguido por un gran exceso (100 veces con respecto al sustrato) de monohidrato de hidrazina. La mezcla resultante se agita a 65°C durante 3 horas, luego se filtra, antes se concentra bajo presión reducida. La trituración del residuo con éter petróleo y posterior filtración daría el producto deseado como un sólido incoloro.

Intermedio QG $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4\text{-Amino-pirazol-1-il})-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

45 Se puede preparar el compuesto del título a partir de $N-\{(1S,2R,3S,4R) -2,3\text{-dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-purin-9-il]-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QE), como se describe para $N-\{(1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4\text{-amino-pirazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (Intermedio QF).

Intermedio QH éster de fenilo de ácido $\{1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3\text{-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletalmino)-9H-purin-1-il]-1H-pirazol-4-il]-carbámico$

- Se puede sintetizar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4-amino-pirazol-1-il) -6-(2,2-difeniletilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxi -ciclopentil] -2-hidroxi- acetamida (Intermedio QF) al suspender en suficiente DCM y agregar a una solución de cloroformato de fenilo (1.1 eq.) en 2:1 piridina a diclorometano en hielo, para dar una relación final de 1:1 piridina a DCM. Después de 1 hora, se pueden eliminar los componentes volátiles bajo presión reducida; el residuo se incorpora en EtOAc y se lava con HCl 0.1 M (x2) antes se seca sobre sulfato de magnesio. La filtración y la eliminación del disolvente bajo presión reducida da el producto deseado.
- 5 Intermedio Q1 éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2- hidroxi-acetilamino)- ciclopentil] -6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino) -9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il]- carbámico
- Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4-amino -pirazol-1-il)-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil- etilamino)-purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil] -2-hidroxi- acetamida (Intermedio QG), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- (2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino) -9H-purin- 2-il]-1H-pirazol-4-il]- carbámico (Intermedio QH).
- 10 Intermedio RA N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(6-[[Bis- (4-metoxi- fenil)-metil]-amino} -2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida
- 15 A una solución de N-[(1S,2F,3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3- dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (Intermedio AA6) (2.6 g, 7.22 mmol) en THF seco (26 mL) se agrega bis- (4-metoxi-fenil)- metilamina (3.5 g, 14.44 mmol). La mezcla se agita a 50°C durante 12 horas, luego se enfría y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se incorpora en cloroformo y se lava secuencialmente con HCl 1.5 N, agua y solución acuosa saturada salina. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para dar el compuesto del título crudo. La purificación mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (malla 60-120) utilizando 2% de MeOH en cloroformo como eluyente, dan el compuesto del título puro (2.2 g, 54%). LC-MS (0.1% de ácido fórmico, acetonitrilo): 567 (M⁺)
- 20 Intermedio RB éster de [(1S,2R,3S,4R) -4-(6-[[bis- (4-metoxi-fenil) metil]-amino} -2-cloro-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi-ciclopentil]carbamoil] -metilo de ácido acético
- 25 Se puede sintetizar el compuesto del título de forma análoga al N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(6- [[bis- (4-metoxi- fenil)-metil]-amino]-2-cloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi- ciclopentil]- propionamida (Intermedio RA) al reemplazar N-[(1S,2R, 3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi- ciclopentil]- propionamida (Intermedio AA6) con éster de [(1S,2R, 3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi- ciclopentil]carbamoil] -metilo de ácido acético (Intermedio FA).
- 30 Intermedio RC (1R,2S,3R,5S) -3-(6-[[Bis- (4-metoxi-fenil)- metil]-amino)-2-cloro-purin -9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano-1,2-diol
- Se puede sintetizar el compuesto del título de forma análoga al N-[(1S,2R,3S,4R) -4-(6-[[bis- (4-metoxi-fenil)- metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (Intermedio RA) al reemplazar N-[(1S,2R, 3S,4R) -4-(2,6-dicloro- purin-9-il)-2,3-dihidroxi- ciclopentil]- propionamida (Intermedio AA6) con (1R,2S,3R,5S)- 3-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano-1,2 -diol (Intermedio FC).
- 35 Intermedio SA N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Dihidroxi-4-[6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil-etilamino) -2-(4-nitroimidazol- 1-il)-purin-9-il] -ciclopentil]-2-hidroxi- acetamida
- Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-bencil-2-hidroxi- etilamino)-2-cloro- purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi- acetamida (Intermedio GC) y 4-nitro-imidazol, como se describe para N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2-difenil- etilamino)-2-(4-nitro-pirazol -1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil] -2-hidroxi- acetamida (Intermedio QD).
- 40 Intermedio SB N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Dihidroxi-4-[6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil -etilamino)-2,3-nitro-[1,2,4] triazol-1-il)-purin-9-il] -ciclopentil]-2-hidroxi- acetamida
- Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-bencil-2-hidroxi- etilamino)-2-cloro- purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi- acetamida (Intermedio GC) y 3-nitro-1,2,4- triazol, como se describe para N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-(2,2- difenil-etilamino)-2-(4-nitro-pirazol-1-il) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- 2-hidroxi- acetamida (Intermedio QD).
- 45 Intermedio SC N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4-Amino-Invdazol-1- il)-6-((S)-1-hidroximetil -2-fenil-etilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil] -2-hidroxi- acetamida

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroximetil-2-feniletilamino)-2-(4-nitroimidazol-1il)-purin-9-il]-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio SA), como se describe para N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio QF).

- 5 Intermedio SD N-1(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-Amino-[1,2,4] triazol-1-il)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-(3-nitro-[1,2,4] triazol-1-il)-purin-9-il]-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (intermedio SB), como se describe para N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio QF).

10

Intermedio SEN-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[[Bis-(4-metoxi-fenilmetil)-amino]-2-(3-nitro-[1,2,4] triazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

Se puede preparar el compuesto del título a partir de éster de [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenilmetil)-amino]-2-clor-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)-metilo de ácido acético (Intermedio RB) y 3-nitro-1,2,4-triazol, como se describe para N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio QD).

15

Intermedio SF éster de fenilo de ácido {1-19-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-carbámico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-aminoimidazol-1-il)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio SC), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-carbámico (Intermedio QH).

20

Intermedio SG éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-[1,2,4] triazol-3-il}-carbámico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-1,2,4)triazol-1-il)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio SD), como se describe para el éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-carbámico (Intermedio QH).

25

Intermedio SH éster de fenilo de ácido (1-[6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxiacetilamino)-ciclopentil]-9H-purin-2-il]-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-carbámico

30

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[[bis-(4-metoxifenil)-metil]-amino]-2-(3-nitro-[1,2,4] triazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (Intermedio SE), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-carbámico (Intermedio QH).

35

Intermedio TA (1S,1R,3S,5R)-3-Amino-5-(1-cloro-6-(S)-1-hidroximetil-1-fenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol:

Etapas TA1: {2-Cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-((S)-1-hidroximetil-2-feniletilamino)

Se prepara {2-Cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) de forma análoga al {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-((2,2-difenil-etil)-amina (Etapas AA11) al reemplazar 2,2-difenilo etilamina con (S)-fenilalinol.

40

Etapas TA2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol

Se prepara (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Cloro-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol de forma análoga al (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (Etapas AA12) al reemplazar {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-((2,2-difenil-etil)-amina (Etapas AA11) con {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il}-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) (Etapas TA1).

45

Etapas TA3: (1S,2R,3S,5R)-3- Amino-5-[2-cloro-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil -etilamino)-purin-9-il] -ciclopentano- 1,2-diol

- 5 Se prepara (1S,2R,3S,5R)-3-Amino -5-[2-cloro-6-((S)- 1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano- 1,2-diol de forma análoga al trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5- [2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano- 1,2-diol (Etapas AA13) al reemplazar 1R,2S,3R,5S) -3-[2-cloro-6-(2,2- difenil-etilamino)-purin- 9-il]-5-(di-Boc-amino)- ciclopentano-1,2-diol (Etapas AA12) con (1R,2S,3R,5S)-3-[2- cloro-6-((S)-1- hidroximetil-2- fenil-etilamino)-purin-9- il]-5-(di-Boc-amino)- ciclopentano- 1,2-diol (Etapas TA2).

Intermedio UA éster de bencilo de ácido ((1S,2R,3S,4R) -4-(2-Cloro-6- (2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)- metil)- carbámico

- 10 Se disuelve trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-Amino-5- [2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-ciclopentano- 1,2 -diol (Etapas AA13) en THF. Se agrega éster de Z-Glicina-N- succinimidilo y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción se reduce para producir el compuesto del título.

Intermedio UB éster de bencilo de ácido (((1S,2R,3S,4R) -4-(2-Cloro-6- ((S)-1-hidroximetil-2-fenil -etilamino)-purin- 9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentilcarbamoil) -metil)- carbámico

- 15 Se prepara éster de bencilo de ácido (((1S,2R,3S,4R) -4-[2- Cloro- 6-((S)- 1-hidroximetil-2- fenil- etilamino) -purin- 9-il]-2,3- dihidroxi- ciclopentilcarbamoil)- metil)- carbámico análogos a éster de bencilo de ácido (((1S,2R3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2- difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)-metil)- carbámico (Intermedio UA) al reemplazar trifluoroacetato de (1S,2R3S,5R)-3- amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il]- ciclopentano- 1,2-diol (Etapas AA13) con (1S,2R,3S,5R) -3-amino-5-[2-cloro-6- ((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)purin. 9-il]-ciclopentano -1,2-diol (Intermedio TA).
- 20

Estos compuestos a saber,

Éster de bencilo de ácido (((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6- ((S)-1-hidroximetil-2-fenil- etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)- metil)-etil- carbámico (Intermedio UC),

- 25 Éster de bencilo de ácido ((S)-1-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-((S) -1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)- 2-hidroxi-etil)- carbámico (Intermedio UD),

Éster de bencilo de ácido ((R)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-Cloro- 6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil -etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentilcarbamoil)- 2-hidroxi-etil)- carbámico (Intermedio UE),

- 30 se preparan de forma análoga al éster de bencilo de ácido (((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentilcarbamoil) -metil)- carbámico (Intermedio UB) al reemplazar éster de Z-glicina-N-succinimidilo con el éster de succinimidilo apropiado.

Intermedio VA 3-((1S,2R,3S,4R-4- [2-Cloro-6-(2,2-difenil- etilamino-purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil)- imidazolidina-2,4- diona

- 35 Se disuelve éster de bencilo de ácido (((1S, 2R, 3S, 4R)- 4-[2-Cloro- 6-(2,2- difenil- etilamino)-purin- 9- il]- 2,3-dihidroxi- ciclopentilcarbamoil)- metil)- carbámico (Intermedio UA) en EtOH y se purga con argón y se agrega Pd/C. La mezcla de reacción se coloca bajo una presión positiva de H_{2(g)} (0.3 5Barr) a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se reduce en vacío. Se obtiene el intermedio VA después de la purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA).

Estos compuestos a saber,

- 40 3-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-((S) -1-hidroximetil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-imidazolidina-2,4- diona (Intermedio VB),

3-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-Cloro-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil- etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-1- etilimidazolidina-2,4- diona (Intermedio VC),

(S)- 3- ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2- Cloro- 6-((S)-1- hidroximetil- 2- fenil- etilamino)-purin- 9- il]- 2,3- dihidroxi- ciclopentil)-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4- diona (Intermedio VD),

(R)-3-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-Cloro-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4-diona (Intermedio VE),

se preparan de forma análoga al Intermedio VA al reemplazar el Intermedio UA con los Intermedios U preferidos.

5 Intermedio VF 3-{{(1S,2R,3S,4R)-2,3-Dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-(4-nitroimidazol-1-il)-purina-9-il]-ciclopentil}-imidazolidina-2,4-diona

3-{{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Cloro-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-imidazolidina-2,4-diona (Intermedio VB) y 4-nitro-imidazol, como se describe para N-{{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-2-hidroxi-acetamida (Intermedio QD).

10 Intermedio VG 3-{{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Amino-imidazol-1-il)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-imidazolidina-2,4-diona

Se puede preparar el compuesto del título a partir de 3-{{(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-purin-9-il]-ciclopentil}-imidazolidina-2,4-diona (Intermedio VF), como se describe para N-{{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-2-hidroxi-acetamida (Intermedio QF).

15 Intermedio WA éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-Hidroxi-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico

20 Se suspende éster de metilo de ácido 6-((S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico (1.05 eq.) en THF (desoxigenado y seco). Se agrega NaH (1.05 eq.) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agita a TA durante 30 minutos. Se agrega una solución de éster de (1S,3R)-3-hidroxi-ciclopentilo de ácido acético (1 eq.), trifenilfosfano (0.15 eq.) y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) en THF (desoxigenado y seco) a la reacción. La mezcla de reacción se refluxa durante 6 horas. La mezcla de reacción se reduce en vacío y se coloca en columna para dar el compuesto del título.

Intermedio WB éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-Etoxicarboniloxi-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico

25 Se disuelve éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-Hidroxi-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico (Intermedio WA) en THF (dry). Se agrega piridina y la mezcla de reacción se enfría a 0°C. Se agrega clorofornato de etilo en forma de gotas manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se calienta a TA y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se reduce en vacío y se divide en porciones entre EtOAc y HCl (1 M) (ac). Los orgánicos se lavan con agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se reduce en vacío. El residuo resultante se coloca en columna para dar el compuesto del título.

30 Intermedio WC éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-(Di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico

35 Se disuelven éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-etoxicarboniloxi-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico (Intermedio WB) (1 eq.), iminodicarboxilato de diterc-butilo (1.1 eq.), trifenilfosfano (0.15 eq.) y TEA en THF (desoxigenado y seco). Se agrega Tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (0.05 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se elimina en vacío y se obtiene el compuesto de título mediante cromatografía en columna.

Intermedio WD éster de metilo de ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-(Di-Boc-amino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico

40 El compuesto del título se hace análogo a (1S,2R,3S,SR)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (Etapa AA4), al reemplazar di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina (Etapa AA3) con éster de metilo de ácido 9-((1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico (Intermedio WC).

45 Intermedio WE éster de metilo de ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-Amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carboxílico

El compuesto del título se hace análogo al trifluoroacetato (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(2,6-dicloropurin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (Etapa AA5), al reemplazar (1S,2R,3S,SR)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-

ciclopentano- 1,2-diol con éster de metilo de ácido 9-((1R,2S,3R,4S) -4-(di-Boc-amino) -2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil-etilamino)- 9H-purina-2 -carboxílico (Intermedio WD).

Intermedio WF éster de metilo de ácido 9-[(1R,2S,3R,4S) -4-(2-Acetoxi-acetilamino) -2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino-9H-purina-2 -carboxílico

5 El compuesto del título se hace análogo a N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9- il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Etapa AA14), al reemplazar trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R) -3-amino-5-[2-cloro-6 (2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -ciclopentano-1,2-diol con éster de metilo de ácido 9-((1R,2S,3R,4S) -4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 6-((S)-1-hidroximetil -2-fenil-etilamino)-9H-purina-2 -carboxílico (Intermedio WE) y reemplazar cloruro de propionilo con cloruro de acetoxiacetilo.

10 Intermedio WG (2-amino-etil) -amida de ácido 9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S) -1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-9H-purina-2 -carboxílico

15 Se disuelve éster de metilo de ácido 9-[(1R,2S,3R,4S) -4-(2-Acetoxi-acetilamino)-2,3-dihidroxi- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)- 9H-purina-2 -carboxílico (Intermedio WF) en etilenodiamina (>10 eq.). La mezcla de reacción se agita a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría y se reduce en vacío. Se obtiene el compuesto del título mediante cromatografía en columna.

Intermedio XA éster de terc- butilo de ácido {3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino-9H-purin-2-il]-prop-2-inil}- carbámico

20 Se disuelven N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-Bencil-2-hidroxi-etilamino)-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)- 2-hidroxi- acetamida (Intermedio GC) (1 eq.), éster de terc- butilo de ácido prop-2-inilcarbámico (10 eq.), Cul (0.25 eq.), cloruro de bis (trifenilfosfina)-paladio (II) (0.25 eq.) y trifenilfosfina (0.5 eq.) en dietilamina y DMF. La mezcla de reacción se calienta en un microondas durante 1 hora a 120° C. Se obtiene el compuesto de título mediante cromatografía en columna.

Intermedio XB éster de terc- butilo 4-{3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6- ((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino) -9H-purin-2-il]-prop-2-inil}-piperidina-1 -carboxílico

25 El compuesto del título se hace de forma análoga al éster de terc- butilo de ácido {3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- (2-hidroxi-acetilaminoprociclopentil]- 6((S)-1-hidroximetil-2- fenil-etilamino)-9H-purin-2-il] -prop-2-inil}- carbámico (Intermedio XA), al reemplazar éster de ácido prop-2-inil- carbámico con éster de terc butilo de ácido 4-prop-2-inil-piperidina-1 -carboxílico.

30 Intermedio XC éster de terc- butilo ((R)-1-{3-19- 1(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)- 1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9H- purin-2-il-prop-2-inil}-pirrolidin-3-il)- carbámico

El compuesto del título se hace de forma análoga al éster de terc- butilo de ácido {3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi- acetilamino)- ciclopentil]- 6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil- etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil}- carbámico (Intermedio XA), al reemplazar éster de terc- butilo de ácido prop-2-inil- carbámico con éster de terc- butilo ((R)-1-But-2-inil- pirrolidin-3-il)- carbámico.

35 Intermedio YA N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(3-Amino-prop-1-inil)- 6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil) -2-hidroxi- acetamida

40 Se disuelve éster de terc- butilo de ácido {3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4- (2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil -2-fenil- etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil}- carbámico (Intermedio XA) en HCl 1.25 M en MeOH. Después de agitar a TA durante 3 días, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título. Este se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio YB N-((1S,2R,3S,4R) -2,3-Dihidroxi-4-[6-(S)-1- hidroximetil -2-fenil-etilamino) -2-(3-piperidin- 4-il-prop- 1-inil)-purin-9-il] -ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida

45 Se disuelve éster de terc- butilo de ácido 4-{3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi- acetilamino)- ciclopentil] -6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil- etil amino)-9H-purin-2-il] -prop-2-inil}-piperidina-1 -carboxílico (Intermedio XB) en HCl 1.25 M en MeOH. Después de agitar a TA durante 3 días, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título. Este se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio YC N-((1S,2R,3S,4R) -4-(2-(3-(R)-3-Amino- pirrolidin-1-il) -prop-1-inil)-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida

Se disuelve éster de terc- butilo de ácido ((R)-1-(3-[9- [(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6- ((S)-1-hidroximetil)- 2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil)-pirrolidin-3-il)- carbámico (Intermedio XC) en HCl 1.25 M en MeOH. Después de agitar a TA durante 3 días, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título. Este se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Intermedio ZA éster de fenilo de ácido (2-[9-[(1S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-9H-purina-2-carbonil]-amino)-etil)- carbámico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de (2-amino-etil)-amida de ácido 9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi -4-(2-hidroxi- acetilamino)- ciclopentil]- 6-((S)-1-hidroximetil-2-fenil -etilamino)-9H-purina-2 -carboxílico (Intermedio WG), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-(2- hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2- difeniletilamino)- 9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il)- carbámico (Intermedio QH).

10

Intermedio ZB éster de fenilo de ácido {3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4 -(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino) -9H-purin-2-il]-prop-2-inil)- carbámico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(3-amino-prop-1-inil)-6- ((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida (Intermedio YA), como se describe para éster de fenilo de ácido (1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- (2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-(2,2-difenil- etilamino)-9H-purin- 2-il]-1H-pirazol-4-il)- carbámico (Intermedio QH).

15

Intermedio ZC éster de fenilo de ácido 4-{3-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-((S)-1 -hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil} -piperidina-1 -carboxílico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R)-2,3- dihidroxi-4-[6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-(3-piperidin -4-il-prop-1-inil)-purin-9-il] -ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida (Intermedio YB), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- (2-hidroxi-acetilamino)- ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)- 9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il)- carbámico (Intermedio QH).

20

Intermedio ZD éster de fenilo de ácido ((R)-1-{3-[9- [(1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi- 4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-((S)-1- hidroximetil- 2-fenil- etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil)-pirrolidin-3-il)- carbámico

Se puede preparar el compuesto del título a partir de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-[3-((R)-3-amino- pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]- 6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida (Intermedio YC), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletalmino)- 9H-purin-2-il]- 1H-pirazol-4-il)- carbámico (Intermedio QH).

25

Intermedio ZE éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -4-(2,5-Dioxo- imidazolidin-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil] -6-((S)-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-imidazol-4-il)- carbámico

30

Se puede preparar el compuesto del título a partir de 3-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-(4-amino-imidazol -1-il)-6-((S)-1-hidroximetil- 2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil)- imidazolidina-2,4- diona (Intermedio VG), como se describe para éster de fenilo de ácido {1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi- acetilamino)- ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)- 9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-il)- carbámico (Intermedio QH).

35 Intermedio ZF trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-(2-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il)- 2,3-dihidroxi-ciclopentil) -2-hidroxi- acetamida

Etapa 1: 2-Benciloxi-N- ((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2- difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida

El compuesto del título se prepara de forma análoga al N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin- 9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AA) al reemplazar cloruro de propionilo de ácido ciclopropanocarboxílico con cloruro de benciloxi-acetilo.

40

Etapa 2: trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R)-3- Amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9- il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-benciloxi- acetamida

Se trata una solución de 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin- 9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- acetamida (80 mg, 0.13 mmol) en NMP:MeCN (1 mL de una mezcla 1:1) con yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) seguido por (3R)-3-aminopirrolidina (34 mg, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 200°C. Se mueve la muestra que se completa la reacción por LCMS después de 30 minutos. Se obtiene el compuesto de título después de

45

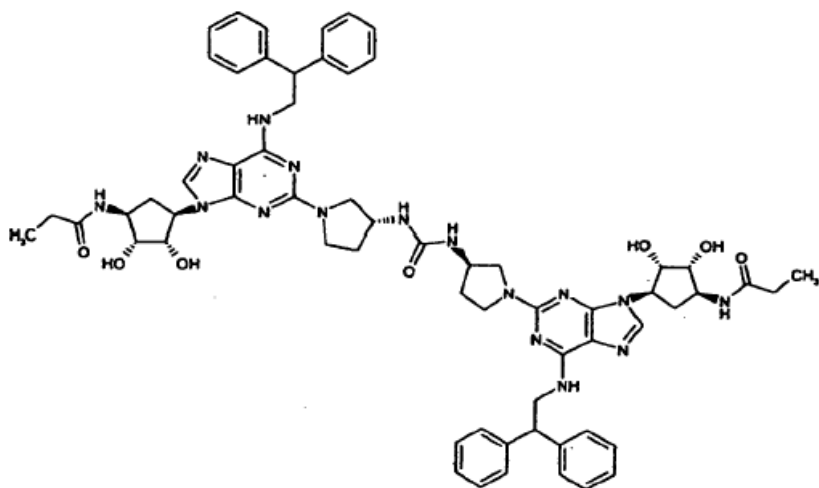
purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA).

Etapas 3: trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3- Amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-hidroxi- acetamida

- 5 Una solución de trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil) -2-benciloxi- acetamida (0.022 g, 0.03 mmol) en etanol (2 mL) bajo una atmósfera de argón se trata con hidróxido de paladio sobre carbono (0.05 g, 20% de p/p carbono). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a TA durante 30 horas y luego se filtra a través de Celite™. El filtrado se concentra en vacío y purificación del crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™
- 10 C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA) produce el producto del título.

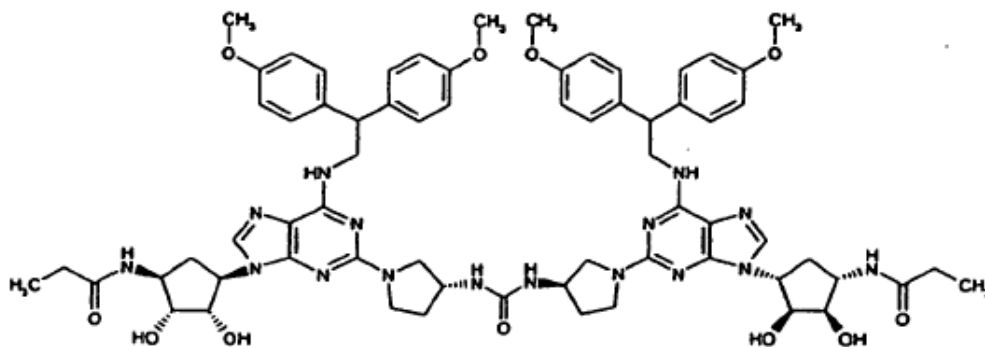
Preparación de Ejemplos Específicos:

Ejemplo 1



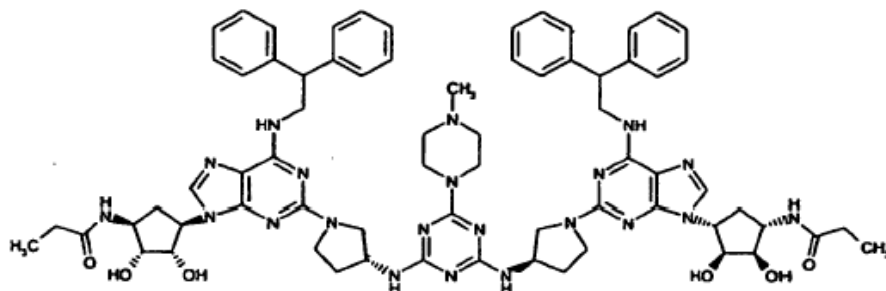
- 15 Una solución que comprende N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilaminol)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil)- propionamida (Intermedio AA) (0.25 g, 0.48 mmol) y 1,3-di(R) -pirrolidin -3-il-urea (Intermedio C) (0.105 g, 0.53 mmol) en DMSO (0.4 mL) se calienta a 110° C durante 3 horas. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA) produce el
- Ejemplo 1 y N-((1S,2R,3S,4R) -4- {6-(2,2- difenil- etilamino)- 2-[(R)- 3-((R)- 3- pirrolidin-3- ilureido)-pirrolidin-1- il]- purin- 9- il} 2,3- dihidroxi- ciclopentil)- propionamida.

20 Ejemplo 2



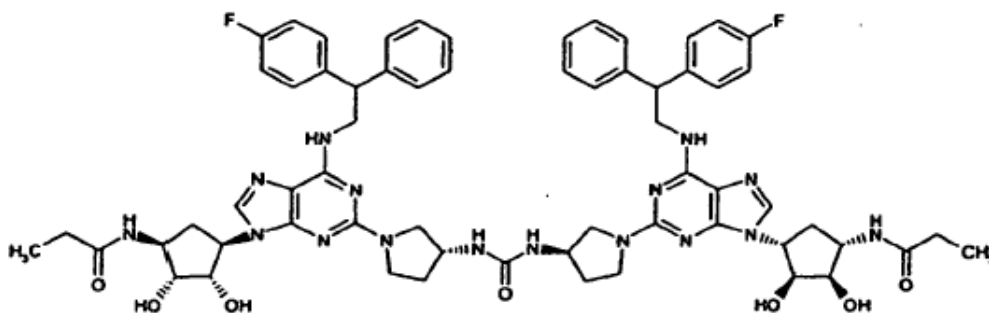
- El Ejemplo 2 se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-(2-cloro-6-(2,2- difeniletilamino)- purin-9-il)-2,3 -dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AA) con trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-{6-[2,2- bis- (4-metoxi-fenil)-etilamino] -2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida (Intermedio AG).
- 25

Ejemplo 3



El Ejemplo 3 se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermedio C) con trifluoroacetato de 6-(4-metil-piperazul-1-il)-N,N'-di-R-pirrolidin-3-il-[1,3,5] triazina-2,4-diamina (Intermedio D).

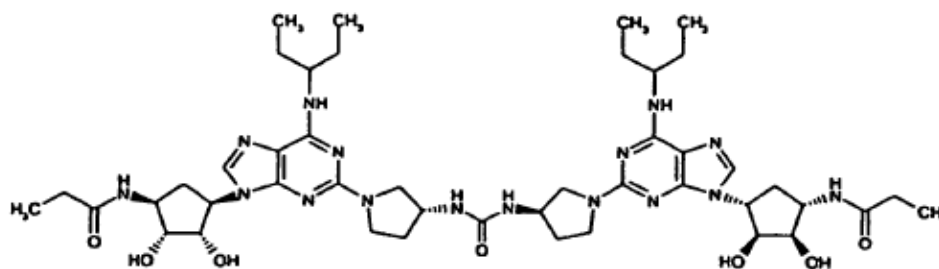
5 Ejemplo 4



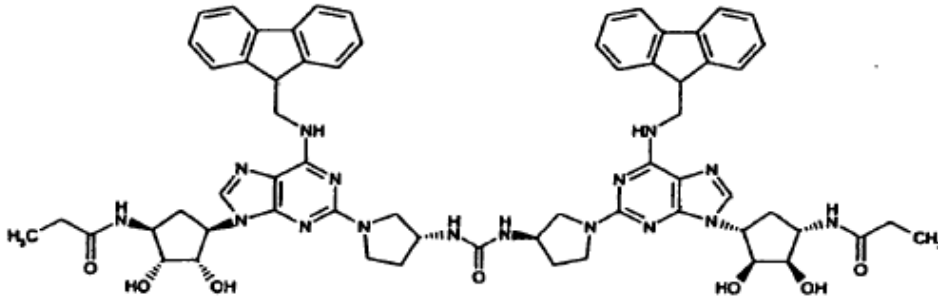
Una mezcla de reacción que comprende trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2-cloro-6-[2-(4-fluoro-fenil)-2-fenil-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AD) (50 mg, 0.08 mmol), 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermedio C) (16 mg, 0.08 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (7 mg, 0.08 mmol) en DMSO (0.1 mL) se calienta a 100°C durante la noche. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua-0.1% de TFA) produce el Ejemplo 4.

Ejemplos 5-10

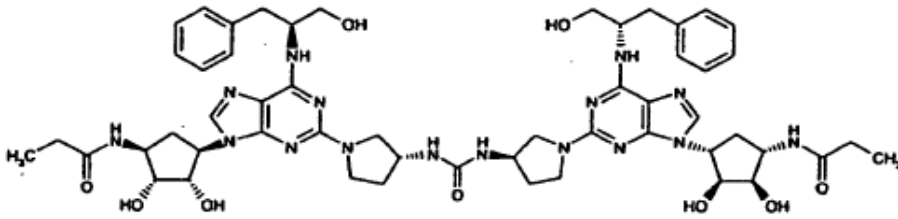
Estos compuestos,



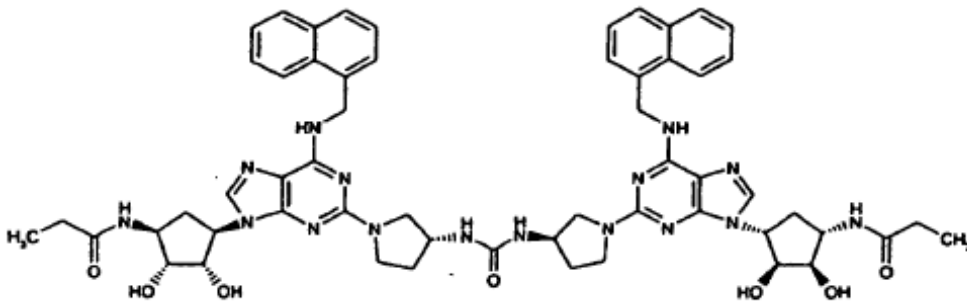
(Ejemplo 5),



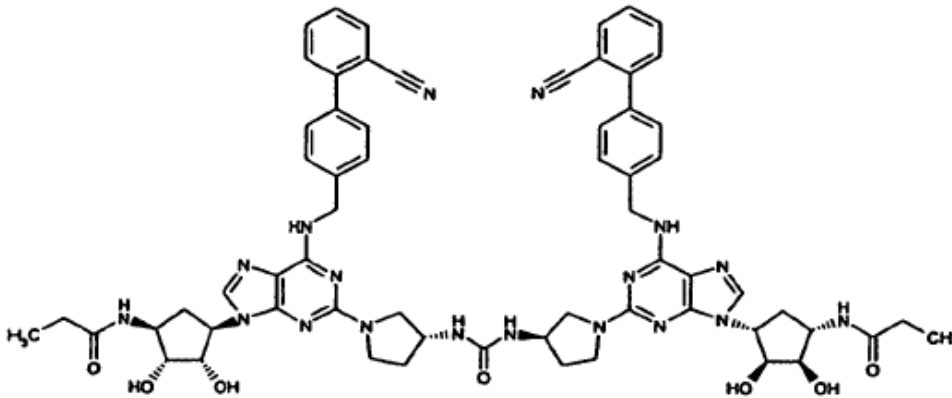
(Ejemplo 6),



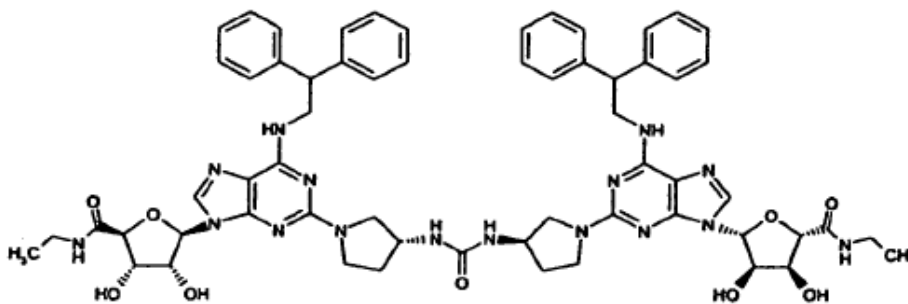
(Ejemplo 7),



(Ejemplo 8),



(Ejemplo 9),

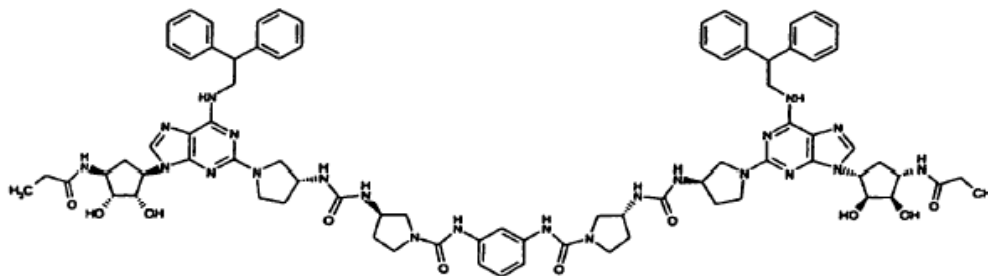


(Ejemplo 10),

se preparan de forma análoga al Ejemplo 4 al reemplazar trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-{2-cloro-6- [2-(4-fluoro-fenil)-2- feniletilamino]- purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (Intermedio AD) con el intermedio apropiado, las preparaciones de los cuales se describen aquí.

Ejemplo 11

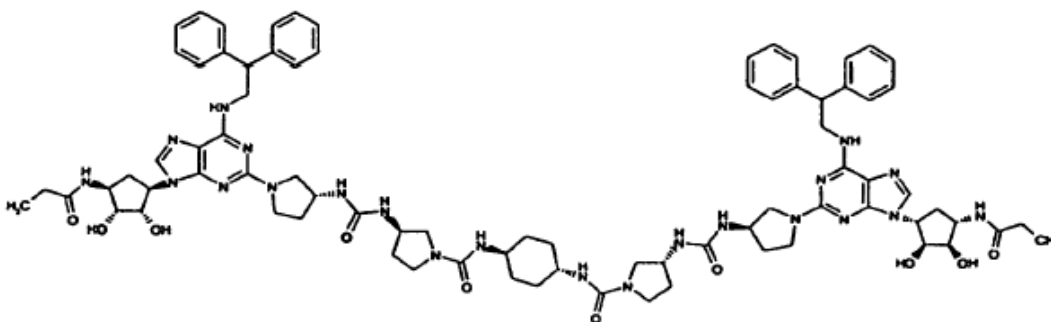
5



Una solución que comprende N-((1S,2R,3S,4R) -4-{6- (2,2-difenil-etilamino)-2- [(R)-3-((R)-3-pirrolidin-3- ilureido)-pirrolidin-1-il] -purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)- propionamida (10 mg, 14.5 mmol) en NMP (0.3 mL) se trata con una solución de 1,3-fenilenediisocianato (1.2 mg, 7.3 mmol) en NMP (0.2 mL). Después de 1 hora a TA, el producto se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua- 0.1% de TFA) para producir el Ejemplo 11.

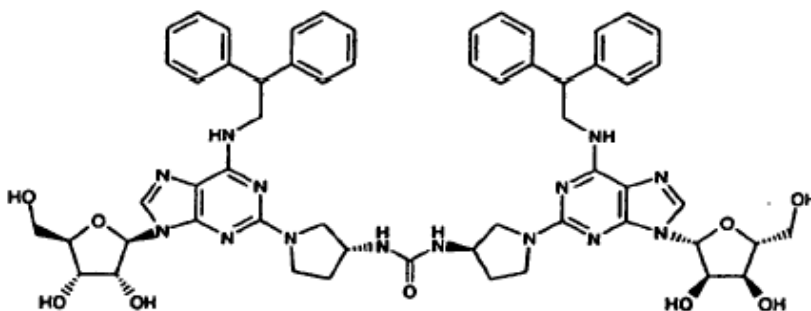
10

Ejemplo 12



15 El Ejemplo 12 se prepara de forma análoga al Ejemplo 11 al reemplazar 1,3-fenilenediisocianato con trans-1,4-ciclohexilenediisocianato.

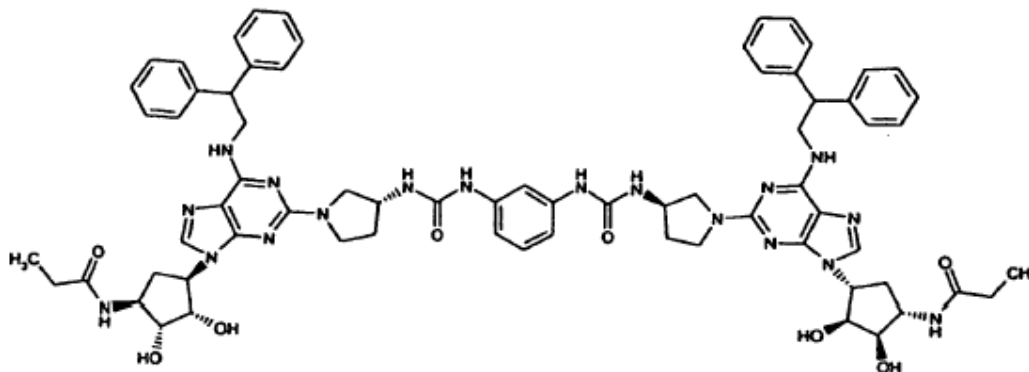
Ejemplo 13



20 A una solución agitada de (2R,3R,4S,SR)-2- [2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-5-idroximetil-tetrahidro-furan -3,4-diol (Intermedio BA) (0.05 g, 0.1 mmol) y yoduro de sodio (0.016 g, 0.1 mmol) en acetonitrilo: NMP (1.0 mL de

una solución 1:1) se agrega 1,3-di-(R) -pirrolidin-3-il -urea (Intermedio C) (0.041 g, 0.2 mmol) y DIPEA (0.05 ml, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 160°C durante 30 minutos en un microondas. La purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1% de TFA) proporciona el Ejemplo 13 y trifluoroacetato de 1-((5)- 1-[9-((2R,4S,5R)-3,4- dihidroxi-5-hidroximetil- tetrahydrofuran-2-il) -6-(2,2-difenil-etilamino) -9H-purin-2- il]-pirrolidin-3-il)-3-(R)- pirrolidin-3-il-urea.

Ejemplo 14



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

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

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

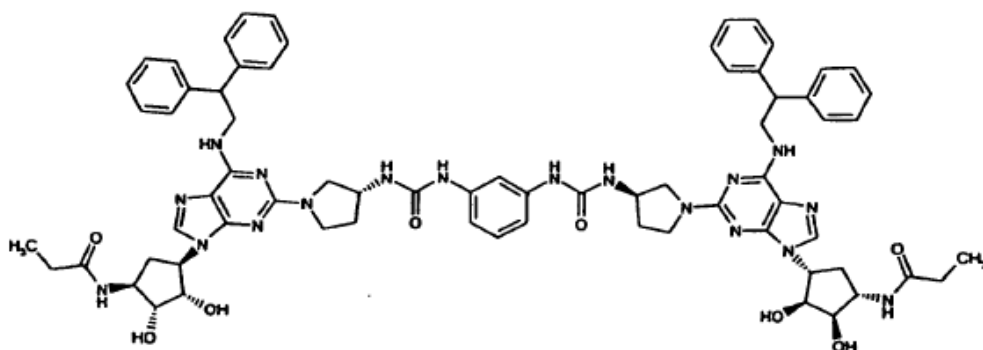
20 Se disuelve éster de terc- butilo de ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S) -2,3-Dihidroxi-4-propionilamino- ciclopentil)-6- (2,2-difenil-etilamino)-9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il)- carbámico (ca 4.80 mmol) en HCl 1.25 M en MeOH (60 mL). Después de agitar a TA durante 3 días, el disolvente se elimina en vacío para producir el compuesto del título como un sólido marrón. Este se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

25 Se disuelve diclorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2- ((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il) -6-(2,2-difenil-etilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentil)- propionamida (ca. 7.7 mmol) en volumen mínimo de una mezcla de solución de etanol/carbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH de la solución se ajusta a pH 7 (asegurando que el compuesto permanezca en la solución). La solución se carga en una columna Isolute™ C18 y se lava a través de, en primer lugar con agua y luego con MeOH. Las fracciones se combinan y se concentran en vacío y luego se purifican adicionalmente al repetir el proceso anterior para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorociado): m/z [MH+] 571

30

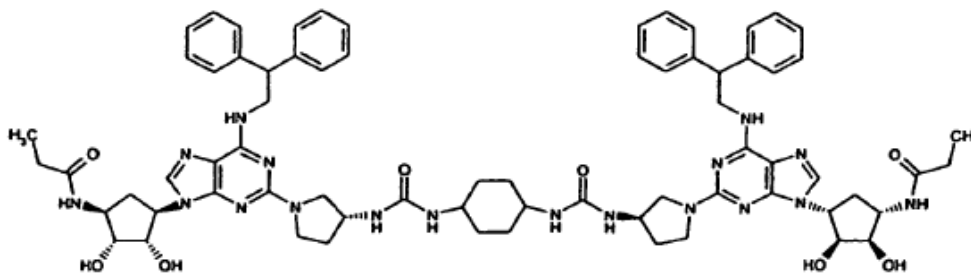
Etapa 4:



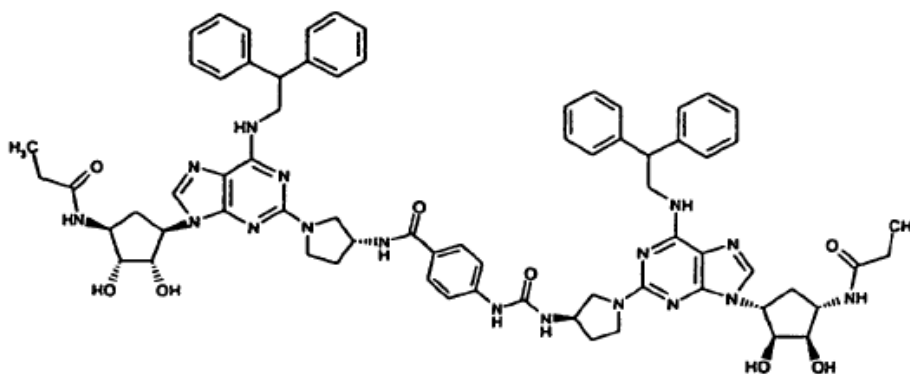
Una solución que comprende N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (10 mg, 17.5 mmol) en THF seco (0.3 mL) se trata con 1,3-diisocianatobenceno (1.4 mg, 8.8 mmol) y se agita a TA durante 3 días. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) proporciona el Ejemplo 14.

Ejemplos 15 y 16

Estos compuestos,



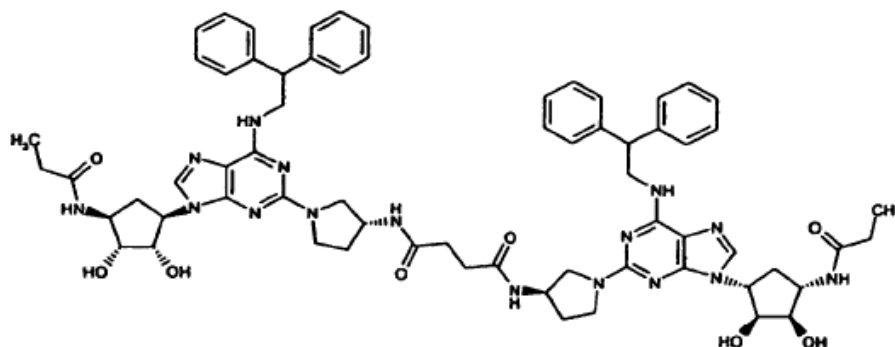
10 (Ejemplo 15) y



(Ejemplo 16).

se preparan de forma análoga al Ejemplo 14 al reemplazar 1,3-diisocianatobenceno con el cloruro de ácido/isocianato apropiado.

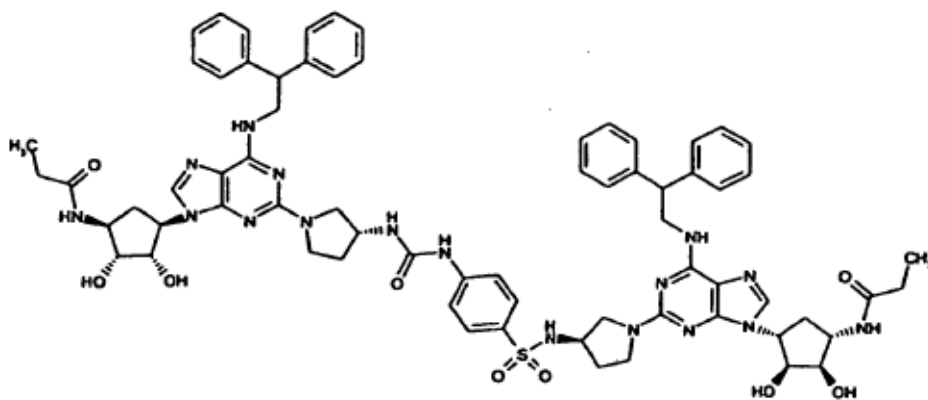
15 Ejemplo 17



5 A una solución de ((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R)-3-amino- pirrolidin-il) -6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3- dihidroxi- ciclopentil)- propionamida (10 mg, 17.5 mmol) y TEA (7 mg, 0.07 mmol) en THF seco (0.3 mL) se agrega cloruro de butanodioilo (1.93 mL, 0.018 mmol) y la mezcla de reacción se deja reposar a TA durante 18 horas. El disolvente se elimina en vacío y purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua- 0.1% de TFA) proporciona el Ejemplo 17.

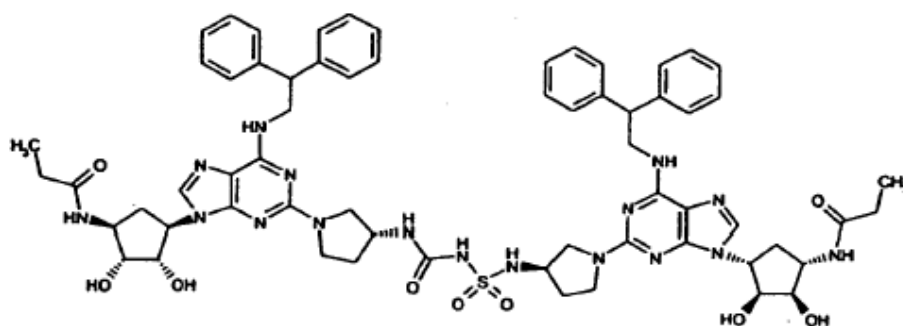
Ejemplos 18 y 19

Estos compuestos,



(Ejemplo 18)

10 y

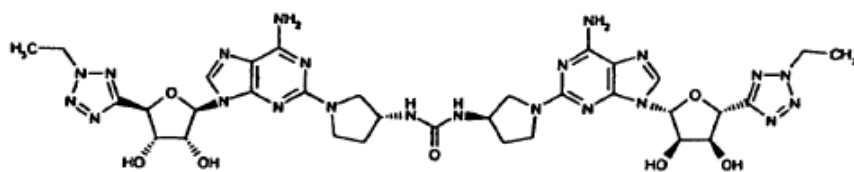


(Ejemplo 19),

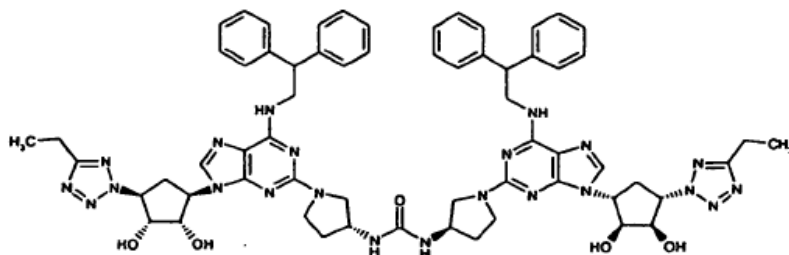
se preparan de forma análoga al Ejemplo 17 al reemplazar cloruro de butanodioilo con el isocianato cloruro sulfonilo.

Ejemplos 20 y 23

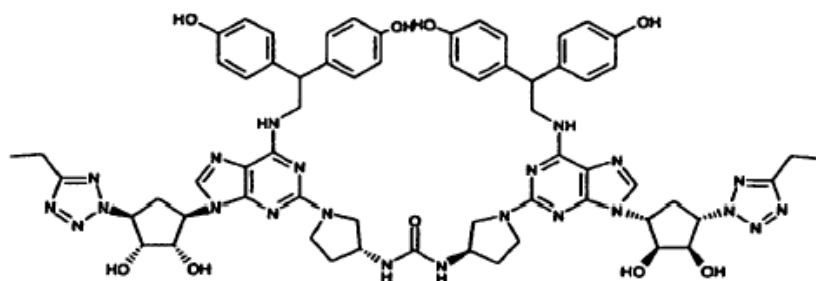
Estos compuestos,



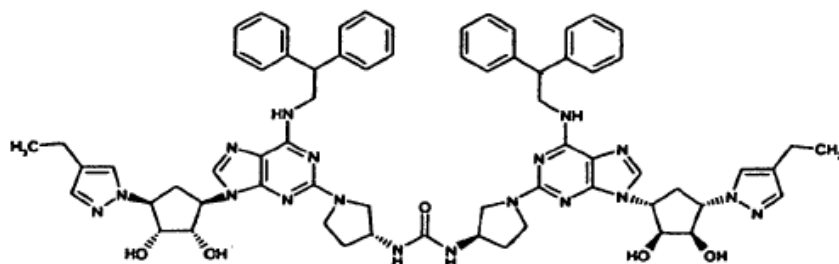
(Ejemplo 20),



(Ejemplo 21),



(Ejemplo 22) y

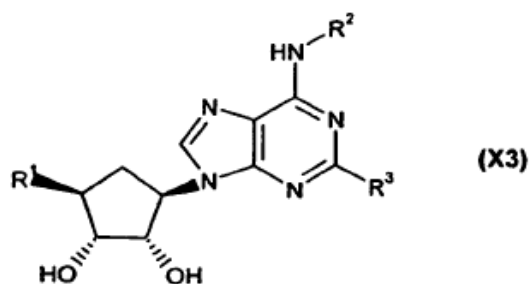


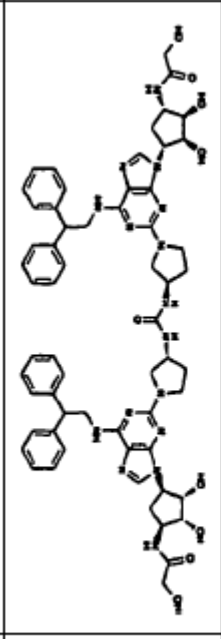
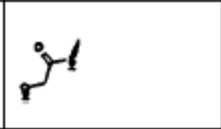
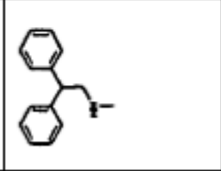
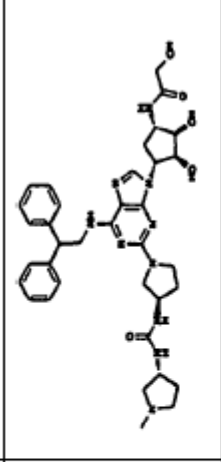
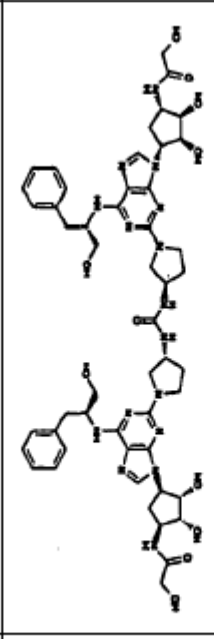
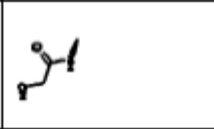
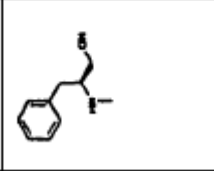
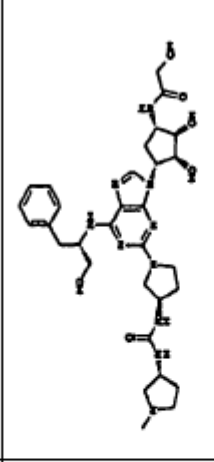
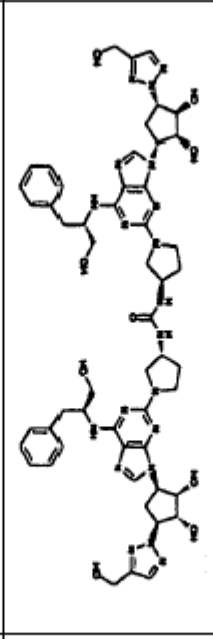
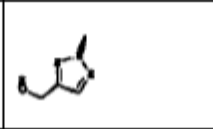
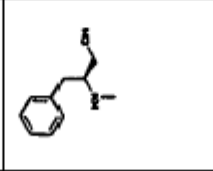
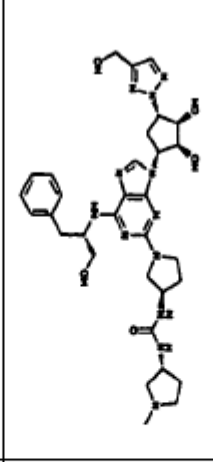
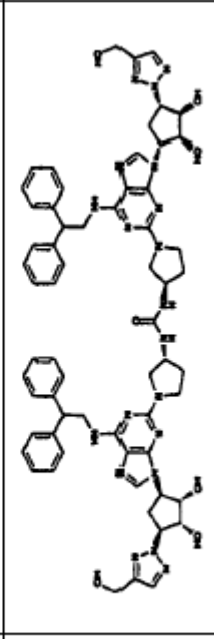
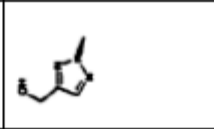
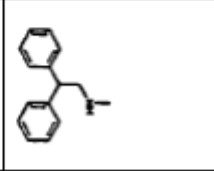
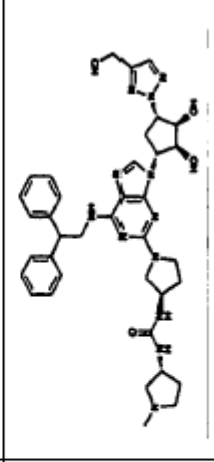
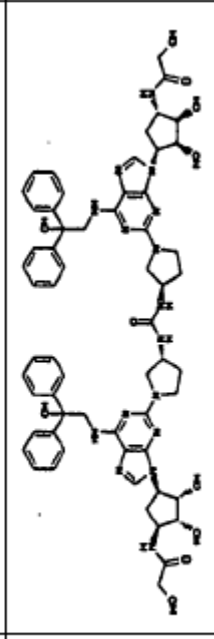

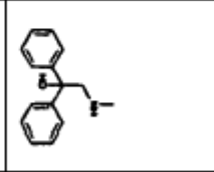
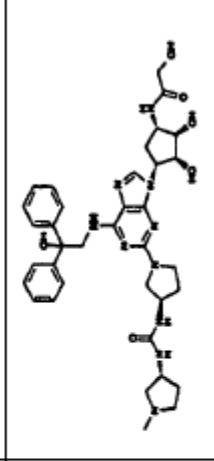
(Ejemplo 23),

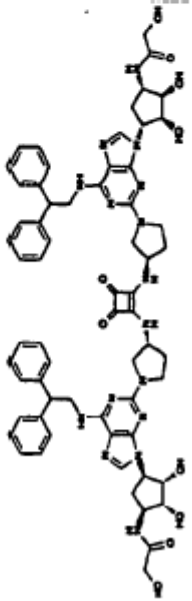

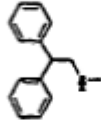
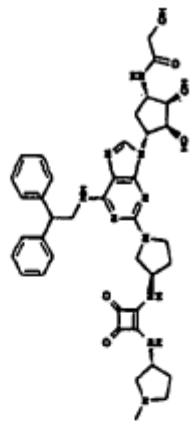
- 5 se preparan de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6-(2,2-difenil -etilamino)-purin- 9-il]-2,3-dihidroxi -ciclopentil} -propionamida (Intermedio A) con el intermedio apropiado, las preparaciones de los cuales se describen aquí.

Ejemplos 181-186

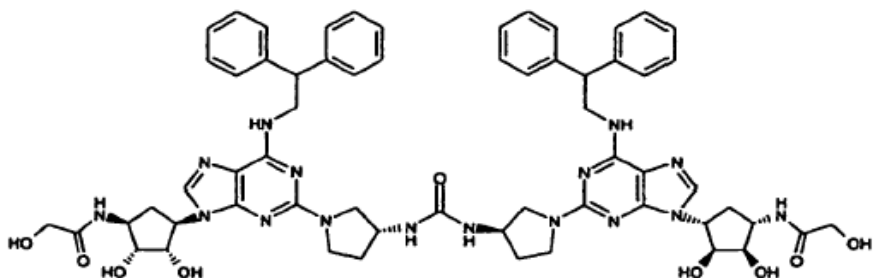
- 10 Se muestran los compuestos de la fórmula (X3) en la siguiente tabla. Los métodos para preparar tales compuestos se describen aquí a continuación.



Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³
181				
182				
183				
184				
185				

Ej. 186	<p data-bbox="226 1294 252 1417">Estructura</p> 	<p data-bbox="226 949 252 987">R¹</p> 	<p data-bbox="226 801 252 840">R²</p> 	<p data-bbox="226 488 252 526">R³</p> 
------------	---	---	--	--

Ejemplo 181

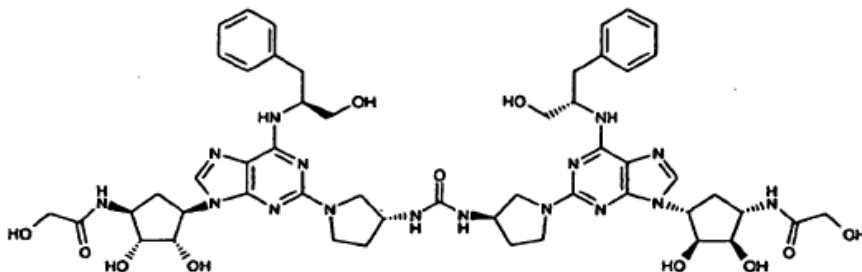


Una solución de trifluoroacetato N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R)-3-amino- pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il]-2,3- dihidroxi- ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida (Intermedio ZF) (150 mg, 0.26 mmol) en NMP (3 mL) se trata con TEA (139 mL, 1 mmol) seguido por cloroformato de fenilo (45 mg, 0.29 mmol). La mezcla resultante se agita a TA durante 20 minutos y luego se trata con trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-((R)-3-amino -pirrolidin-1-il)-6- (2,2-difenil-etilamino)- purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)-2-hidroxi- acetamida (Intermedio ZF) (150 mg, 0.26 mmol). Después de calentar a 100°C durante la noche, la mezcla se trata con EtOH (10 mL) y el precipitado resultante se recolecta mediante filtración. La purificación de este sólido mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100% de acetonitrilo en agua- 0.3% NH3) proporciona el producto deseado como un sólido. [M/2]H+ 586.43

Los Ejemplos 181-186 se pueden preparar de forma análoga al Ejemplo 4 al reemplazar trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro- 6-[2-(4-fluoro -fenil-2-fenil-etilamino] -purin-9-il)-2,3-dihidroxi -ciclopentil]- propionamida (Intermedio AD) con el intermedio apropiado, las preparaciones de los cuales se describen aquí.

Por ejemplo:

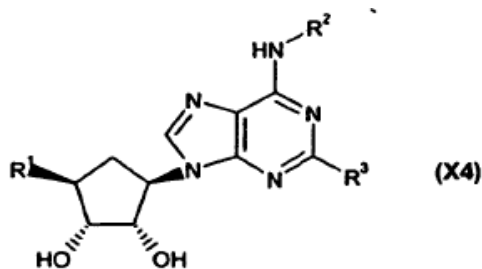
15 Ejemplo 182



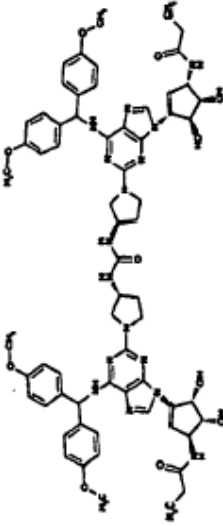

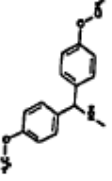
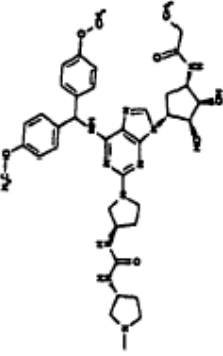
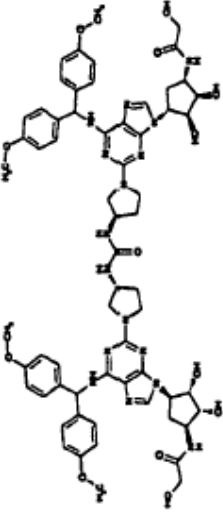

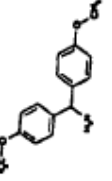
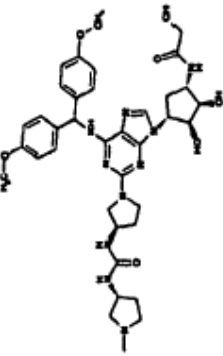
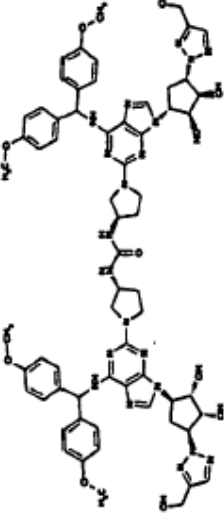

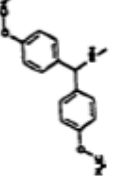
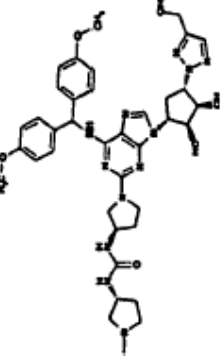
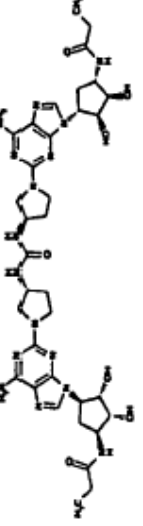


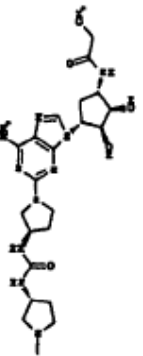
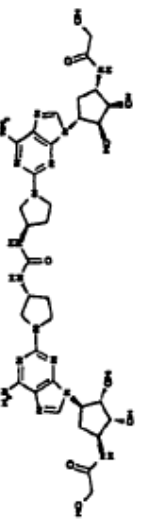

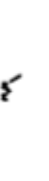
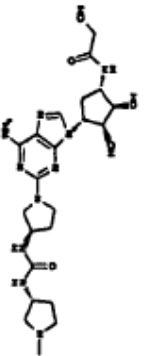
Este compuesto se prepara de forma análoga al Ejemplo 4 al reemplazar trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6 -[2-(4- fluoro-fenil) -2-fenil-etilamino] -purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- propionamida (Intermedio AD) con N-((1S,2R,3S,4R) -4-[6-((S)-1-bencil -2-hidroxi-etilamino) -2-cloro-purin-9-il]- 2,3-dihidroxi-ciclopentil)- 2-hidroxi-acetamida (Intermedio GC). [M/2]H+ 540.49

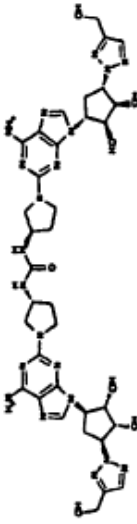


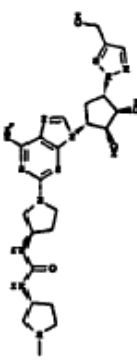
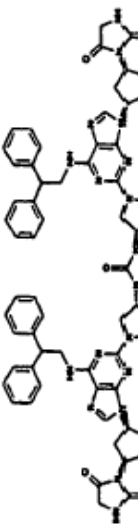
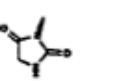

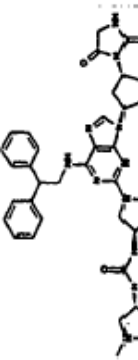
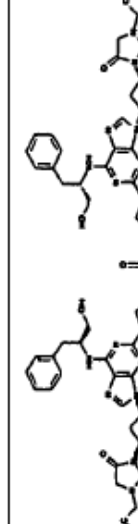
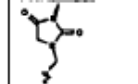

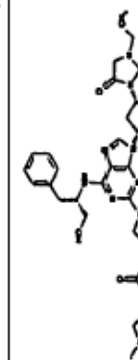
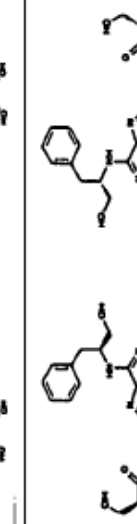
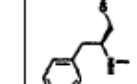

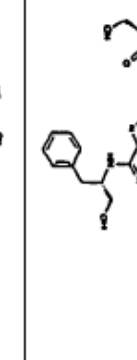
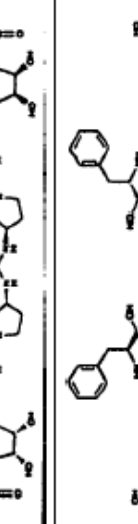
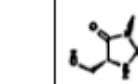

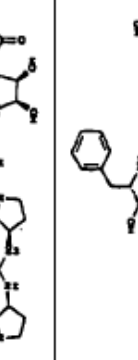
Ejemplos 191-204

Los compuestos de la fórmula (X4) se muestran en la siguiente tabla. Los métodos para preparar tales compuestos se describen aquí a continuación.



25

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³
191	 <p>Chemical structure of compound 191, showing a central pyrazole ring substituted with a piperidine ring, a 4-methoxyphenyl group, and a 4-aminophenyl group. The piperidine ring is further substituted with a 2-hydroxyethyl group and a 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R¹ substituent: 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R² substituent: 4-aminophenyl group.</p>	 <p>R³ substituent: 4-methoxyphenyl group.</p>
192	 <p>Chemical structure of compound 192, similar to 191 but with a different R¹ substituent.</p>	 <p>R¹ substituent: 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R² substituent: 4-aminophenyl group.</p>	 <p>R³ substituent: 4-methoxyphenyl group.</p>
193	 <p>Chemical structure of compound 193, similar to 191 but with a different R¹ substituent.</p>	 <p>R¹ substituent: 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R² substituent: 4-aminophenyl group.</p>	 <p>R³ substituent: 4-methoxyphenyl group.</p>
194	 <p>Chemical structure of compound 194, similar to 191 but with a different R¹ substituent.</p>	 <p>R¹ substituent: 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R² substituent: 4-aminophenyl group.</p>	 <p>R³ substituent: 4-methoxyphenyl group.</p>
195	 <p>Chemical structure of compound 195, similar to 191 but with a different R¹ substituent.</p>	 <p>R¹ substituent: 2-aminophenyl group.</p>	 <p>R² substituent: 4-aminophenyl group.</p>	 <p>R³ substituent: 4-methoxyphenyl group.</p>

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³
196				
201				
202				
203				
204				

Ejemplo 191 1,3-Bis-{1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6-([bis- (4-metoxifenil)-metil) -amino]-9-(2,3-dihidroxi-4-propionamido-ciclopentil) -9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il} -urea

5 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro- 6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi -ciclopentil]-propionamida (Intermedio AA) con (1R,2S,3R, 5S) -3-(6-([bis- (4-metoxifenil) -metil)-amino)-2-cloro- purin-9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano- 1,2-diol (Intermedio RA).

Ejemplo 192 1,3-Bis-{1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6-([bis- (4-metoxifenil)-metil) -amino]-9-(2,3- dihidroxi-4-(2-acetoxiacetamido)- ciclopentil)-9H-purin-2-il] -pirrolidin-3-il} -urea

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro- 6-(2,2-difenil- etilamino)-purin-9-il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Intermedio AA) con éster de [(1S, 2R, 3S, 4R)- 4-(6- {[bis- (4- metoxi- fenil)-metil]-amino}- 2- cloro- purin-9- il)- 2,3- dihidroxi- ciclopentilcarbamoil)- metilo de ácido acético (Intermedio RB).

5 **Ejemplo 193** 1,3-Bis-{1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6-{{bis- (4-metoxifenil)-metil}-amino}-9- (2,3-dihidroxi-4-(4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)-ciclopentil)-9H- purin-2-il]-pirrolidin-3-il} -urea

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro- 6-(2,2-difenil-etilamino) -purin-9-il]-2,3- dihidroxi-ciclopentil}- propionamida (Intermedio AA) con (1R,2S,3R, 5S)-3-(6- {[bis-(4-metoxifenil)-metil] -amino}-2-cloro-purin-9-il)-5- (4-hidroximetil-[1,2,3] triazol-2-il)- ciclopentano- 1,2- diol. (Intermedio RC).

10

Ejemplo 194 1,3-Bis- (1-(R) -[(1S,2R,3S,4R) -6-amino-9-(2,3-dihidroxi -4-propionamido-ciclopentil) -9H-purin- 2-il]- pirrolidin-3-il)-urea (Papel)

Se puede preparar el compuesto del título al disolver el Ejemplo 191 1,3-bis-{1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6- {[bis- (4- metoxifenil)- metil]-amino} -9-(2,3-dihidroxi-4- propionamido-ciclopentil) -9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-urea en DCM, refrigerar en hielo/agua a 0° C, y agregar ácido trifluoroacético a 33% concentración con agitación. Una vez completo, los componentes volátiles se eliminan bajo presión reducida, y el producto crudo purificado.

15

Ejemplo 195 1,3-Bis-{1-(R)..[(1S,2R,3S,4R) -6-amino-9-(2,3- dihidroxi-4-(2-hidroxiacetamido)- ciclopentil)- 9H-purin- 2-il]-pirrolidin-3-il} -urea

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 194 1,3-bis-{1-(R) [(1S,2R,3S,4R)-6- amino-9- (2,3- dihidroxi-4-propionamido -ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il} -urea.

20

Ejemplo 196 1,3-Bis-{1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6-amino-9-(2,3- dihidroxi-4-(4-hidroximetil-11,2,3] triazol-2-il)- ciclopentil)- 9H-purin-2-il] -pirrolidin-3-il)-urea

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 194 1,3-bis- (1-(R) -[(1S,2R,3S,4R)-6- amino- 9-(2,3-dihidroxi-4-propionamido -ciclopentil)-9H- purin-2-il]-pirrolidin-3-il} -urea.

25 **Ejemplo 201**

El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2P,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2- difenil- etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (Intermedio AA) con 3-((1S,2R,3S,4R)- 4-[2-cloro-6- (2,2-difenil -etilamino)-purin- 9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)-imidazolidina-2,4- diona (Intermedio VA).

30 **Ejemplo 202** 1,3-Bis-1(R)-1-19-1(1R,2S,3R,4S) -4-(3-etil- 2,5-dioxo-imidazolidin-1-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil]- 6- ((S)-1-hidroximetil -2-fenil-etilamino) -9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il) -urea

El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo I al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2- difenil- etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil}-propionamida (Intermedio AA) con 3-((1S,2R,3S,4R)- 4-[2-cloro-6-((S)- 1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-purin -9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil) -1-etil-imidazolidina- 2,4- diona (Intermedio VC).

35 **Ejemplo 203** 1,3-Bis-((R)1-[9-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi- 4-((S)-4-hidroximetil- 2,5-dioxo-imidazolidin- 1-il)- ciclopentil]-6-((S)-1- hidroximetil-2-fenil-etilamino)-9- purin-2-il]-pirrolidin-3-il)- urea

El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2- difenil- etilamino) -purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil}-propionamida (Intermedio AA) con (S)-3-((1S,2R,3S, 4R) -4-[2-cloro-6- ((S)-1-hidroximetil-2-fenil- etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi- ciclopentil)-5-hidroximetilimidazolidina-2,4- diona (Intermedio VD).

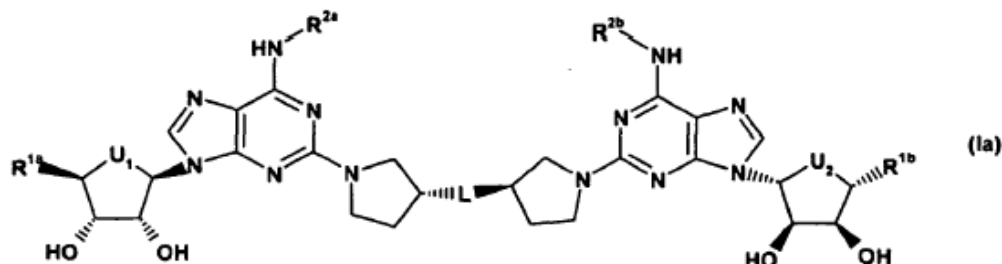
40 **Ejemplo 204** 1,3-Bis- ((R)-1-19-[(1R,2S,3R,4S) -2,3-dihidroxi-4- ((R)-4-hidroximetil-2,5 -dioxo-imidazolidin- 1-il)- ciclopentil]-6-((S)-1-hidroximetil -2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il] -pirrolidin-3-il) -urea

El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 1 al reemplazar N-((1S,2R,3S,4R) -4-[2-cloro-6- (2,2- difenil- etilamino)-purin -9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Intermedio AA) con (R)-3-((1S,2R,3S, 4R) -4-[2-cloro-6- ((S) -1-hidroximetil-2-fenil- etilamino)-purin-9-il) -2,3-dihidroxi-ciclopentil]-5-hidroximetilimidazolidina-2,4- diona (Intermedio VE).

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia):



5 en donde

U_1 , y U_2 se seleccionan independientemente de CH_2 y O con la condición que cuando U_1 es O entonces R^{1a} no es un sustituyente unido a N, y cuando U_2 es O entonces R^{1b} no es un sustituyente unido a N;

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

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de -NH-alquilcarbonilo C_1-C_8 , y -NH-cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , o R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de NH-alquilo C_1-C_8 , NHC(O)hidroxialquilo C_1-C_8 , NHCO₂alquilo C_1-C_8 , y NHCO₂hidroxialquilo C_1-C_8 , o

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidroxialquilo C_1-C_8 , y CH_2-O -alquilo C_1-C_8 ;

15 R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por OH, grupo carbocíclico C_3-C_{15} , o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH, halógeno, o O-alquilo C_1-C_8 , o

R^{2a} y R^{2b} son independientemente aralquilo C_7-C_{18} opcionalmente sustituido por OH, halógeno, o CN;

L se selecciona de -NHC(O)-W-NHC(O)NH-, -NH-Y-NH-, NHC(O)NH-, NHC(O)NH-Z- NH-, NHC(O)- (CH₂)_n-C(O)NH-, y NHC(O)NH-W-NHC(O)NH-;

20 W se selecciona del grupo carbocíclico C_3-C_{15} , un arilo C_6-C_{10} , y -W^a-C(O)NH-W^b- NHC(O)-W^b-; cada W^a se selecciona independientemente de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por HO, y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH;

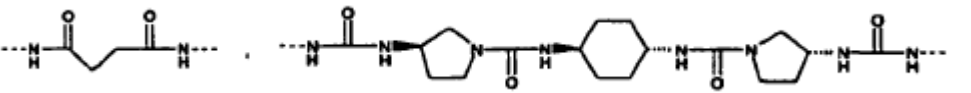
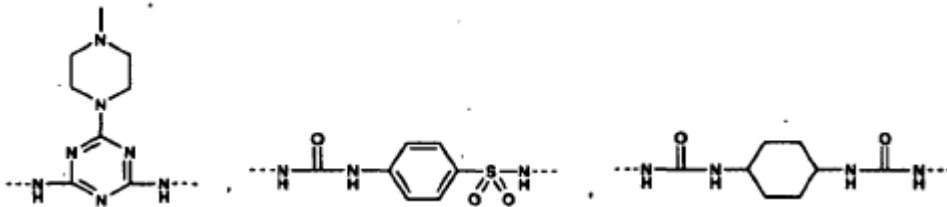
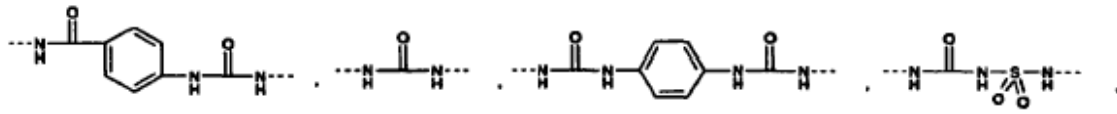
25 W^b se selecciona de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por OH, y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH;

30 Y se selecciona de un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente contiene de 1 a 4 de otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre opcionalmente sustituido por R⁹, un grupo carbocíclico C_3-C_{15} opcionalmente sustituido por OH, y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido por OH;

35 Z se selecciona de arilo C_6-C_{10} , SO₂, y arilo $C_6-C_{10}-SO_2$; R⁹ es un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 3 o 12 miembros se sustituye opcionalmente por halo, ciano, OH, carboxi, amino, nitro, alquilo C_1-C_8 ; y

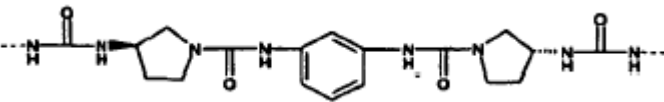
n es un entero seleccionado de 1-4.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde L se selecciona de

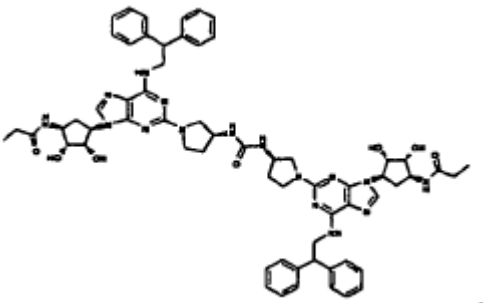


5

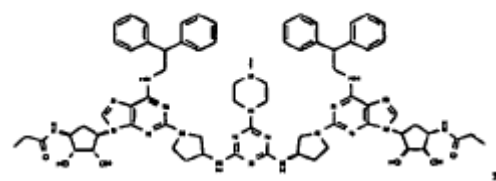
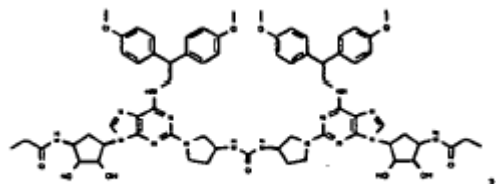
y

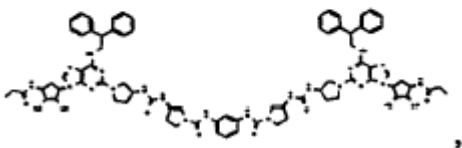
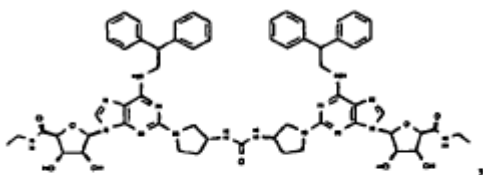
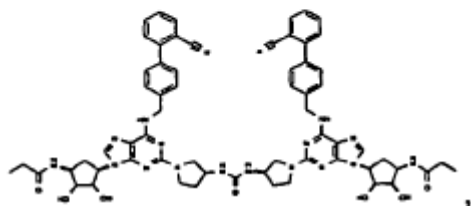
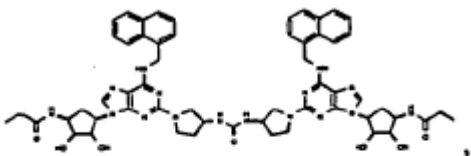
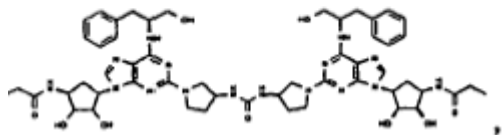
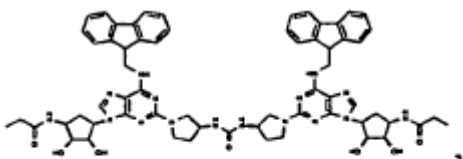
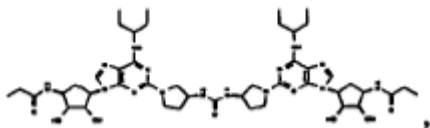
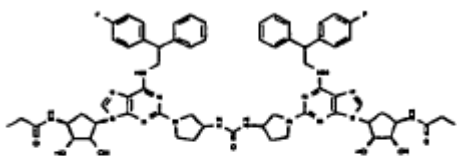


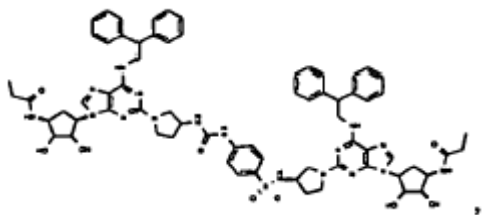
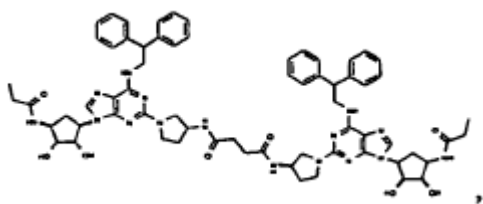
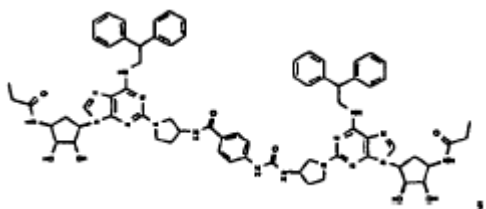
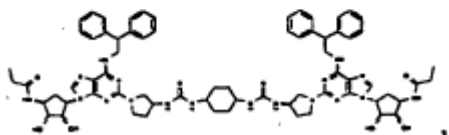
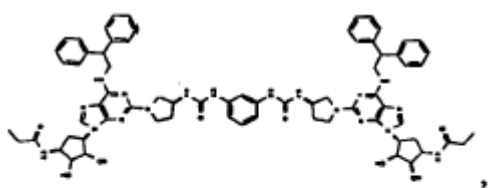
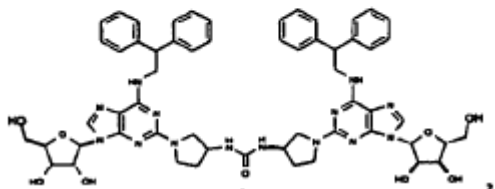
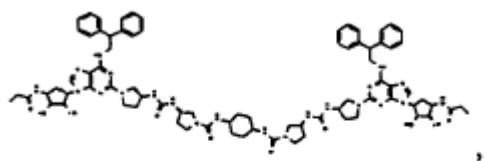
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 en donde dicho compuesto se selecciona de

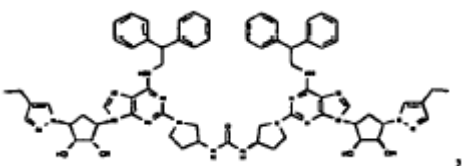
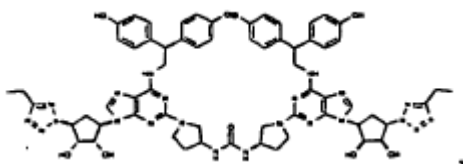
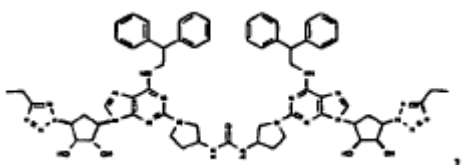
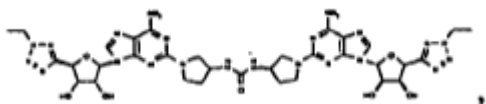
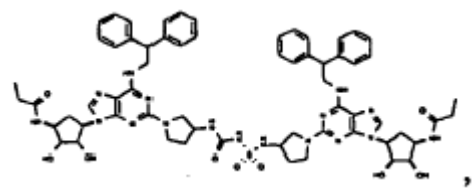


10

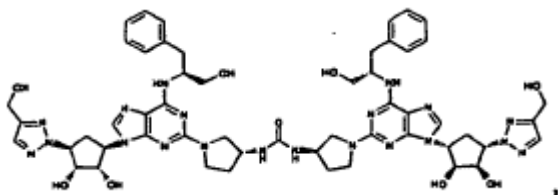
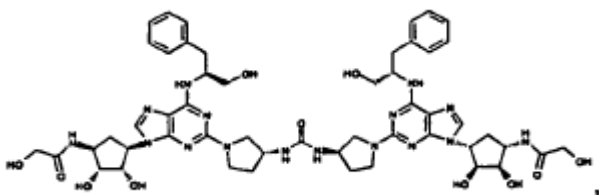
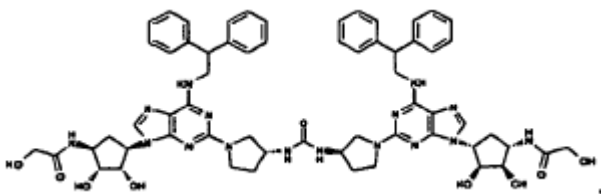


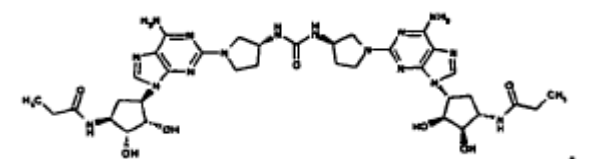
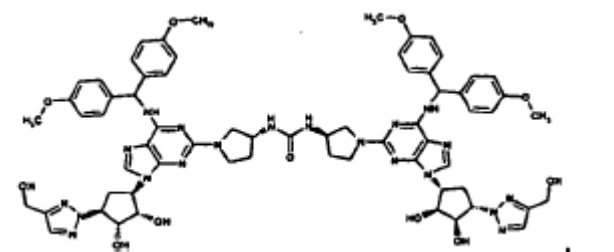
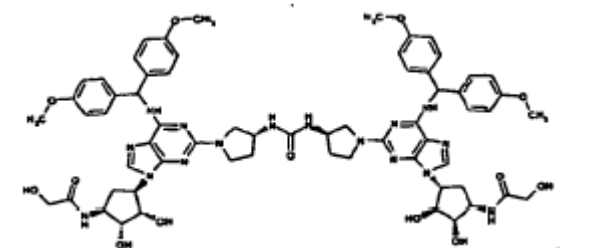
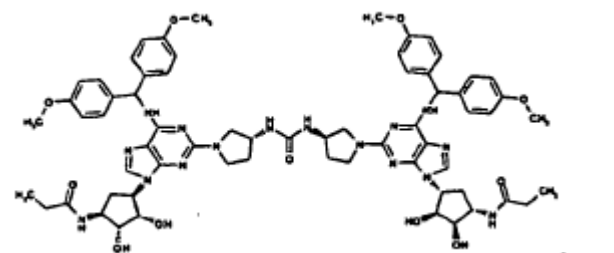
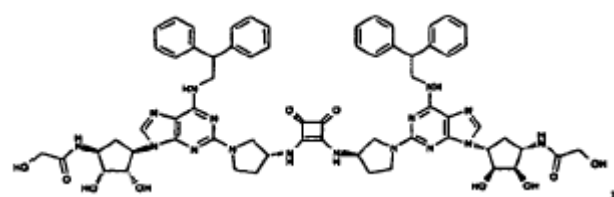
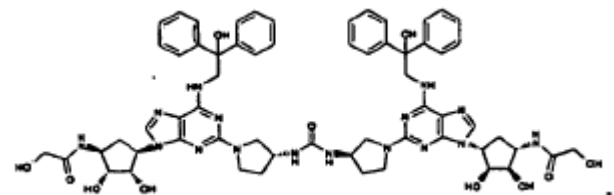
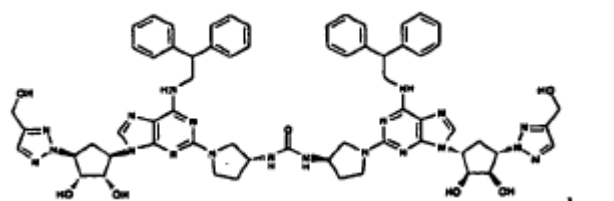




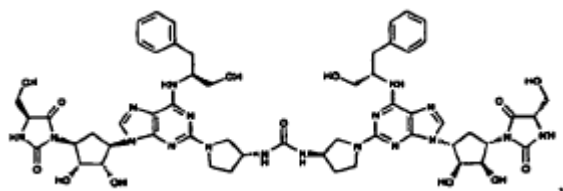
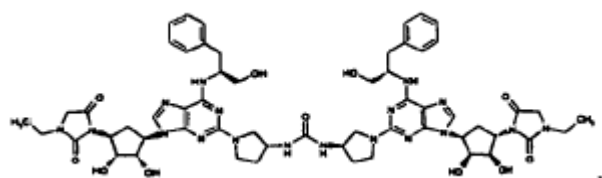
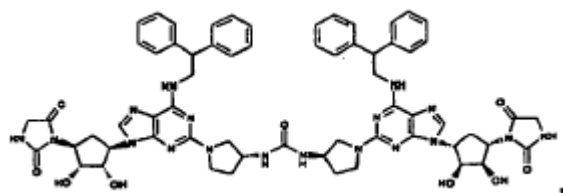
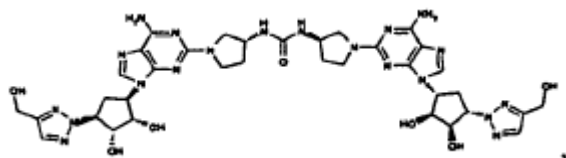
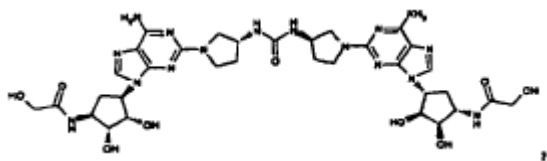


5



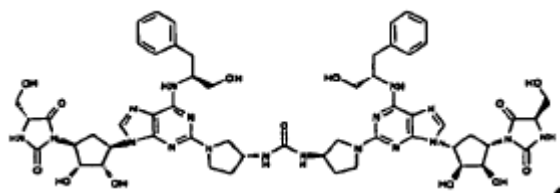


5



5

y



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como un producto farmacéutico.

10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusígena, dicho compuesto y dicha sustancia de fármaco tiene la misma o diferente composición farmacéutica.

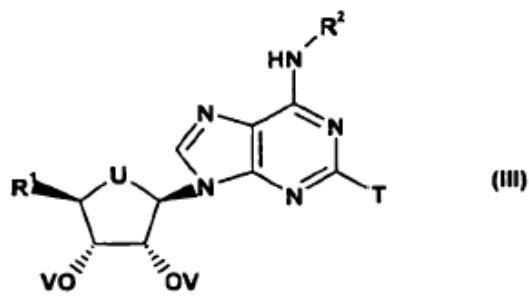
15 6. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de una afección mediada por la activación del receptor A2A adenosina

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva.

9. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ia) como se define en la Reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



en donde

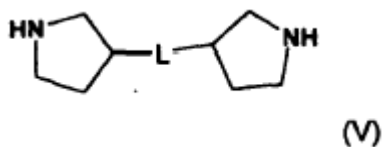
R¹ es equivalente a R^{1a} y R^{1b};

R² es equivalente a R^{2a} y R^{2b}; y

10 U es equivalente a U₁ y U₂, y son como se define en la Reivindicación 1;

V es H o un grupo protector; y

T es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



en donde L es como se define en la Reivindicación 1; y

15 (ii) eliminar cualesquier grupos protectores y recuperar el compuesto resultante de la fórmula (Ia), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.