

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 337**

51 Int. Cl.:
C07D 473/16 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07H 19/167 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724372 .3**
96 Fecha de presentación: **19.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2013211**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Derivados de purina para su uso como agonistas del receptor de adenosina A2A**

30 Prioridad:
21.04.2006 GB 0607947
31.01.2007 EP 07101483

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
FAIRHURST, Robin Alec;
TAYLOR, Roger John y
COX, Brian

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 384 337 T3

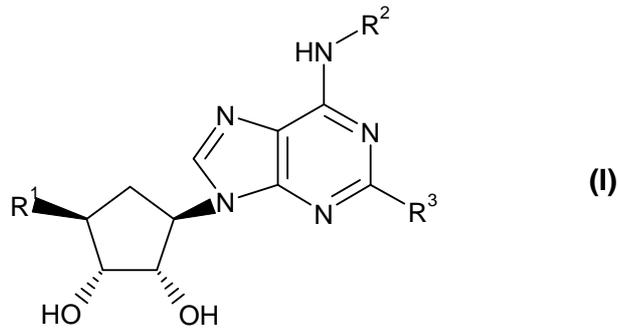
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de purina para su uso como agonistas del receptor de adenosina A2A

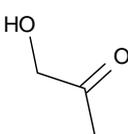
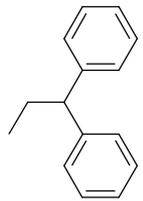
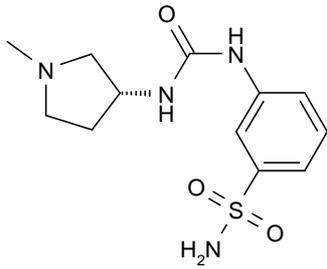
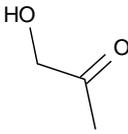
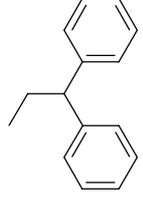
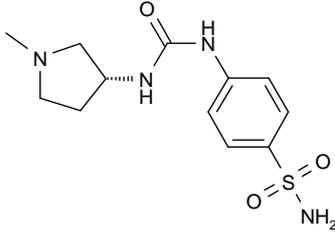
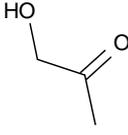
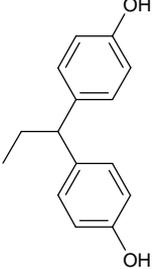
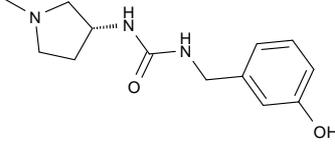
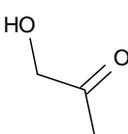
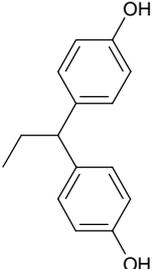
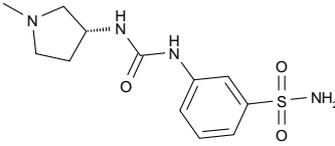
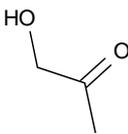
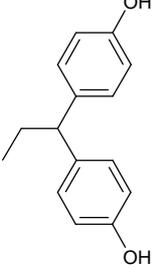
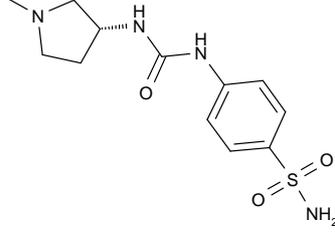
Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, a su preparación y a su uso como productos farmacéuticos.

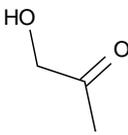
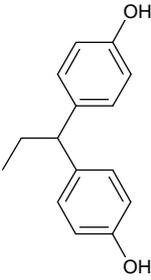
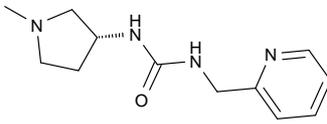
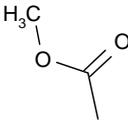
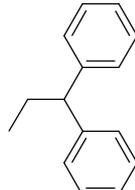
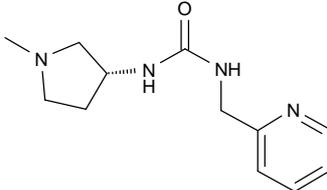
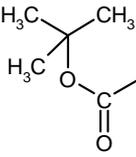
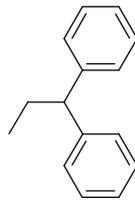
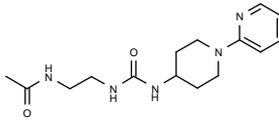
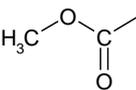
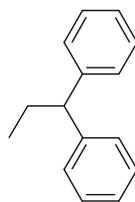
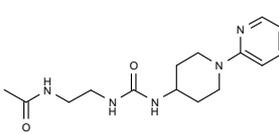
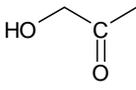
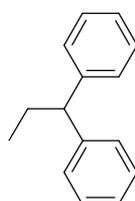
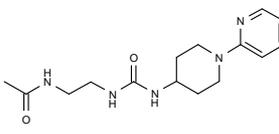
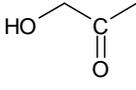
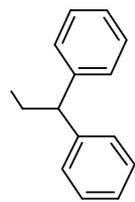
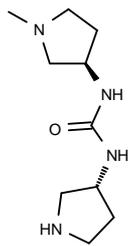
5 Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

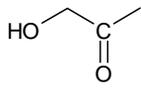
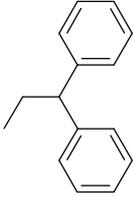
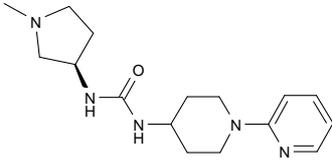
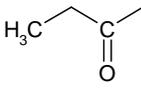
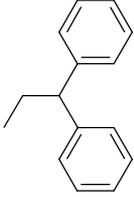
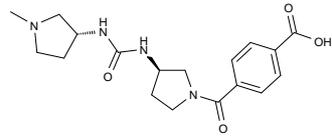
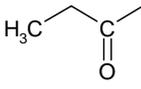
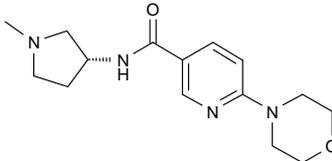
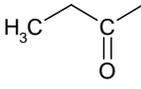
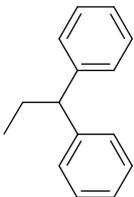
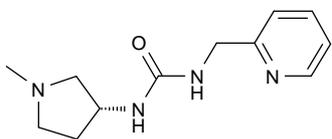
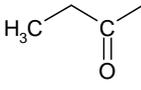
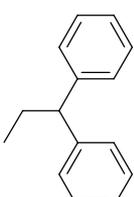
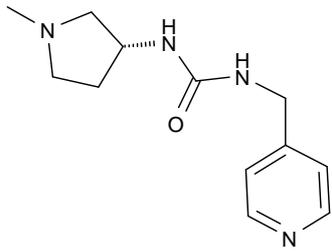
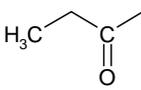
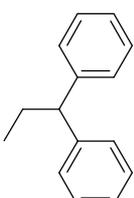
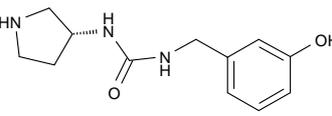


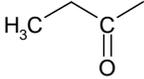
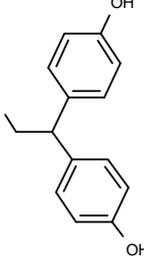
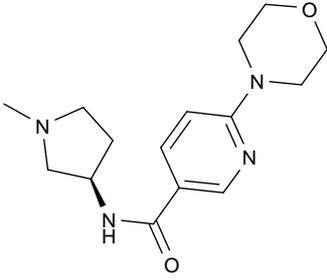
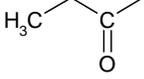
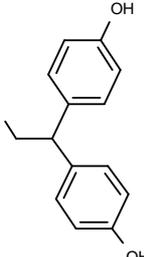
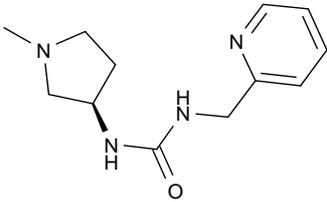
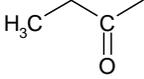
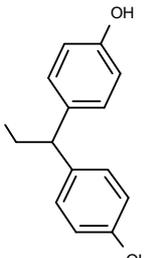
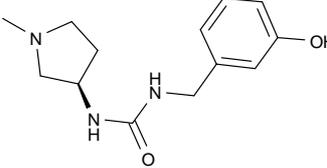
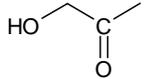
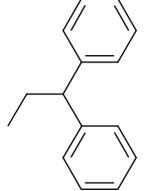
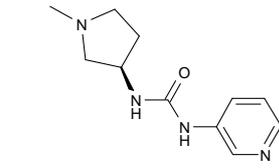
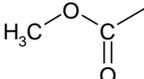
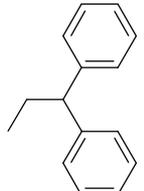
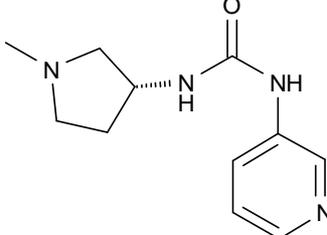
en los que R¹, R² y R³ son

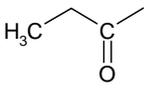
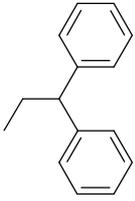
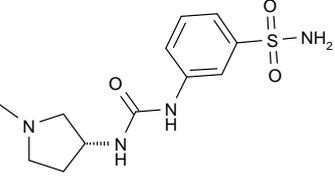
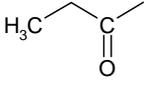
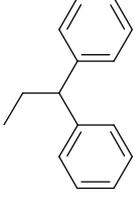
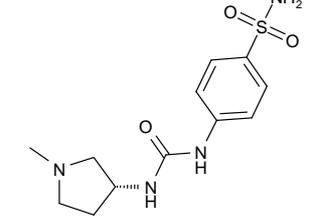
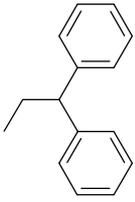
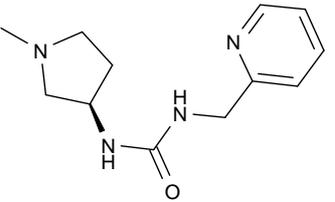
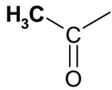
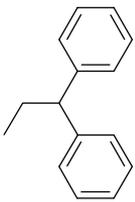
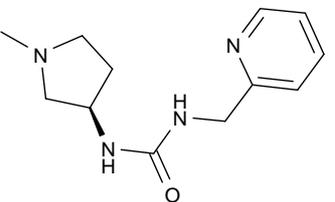
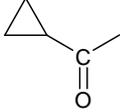
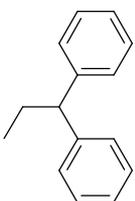
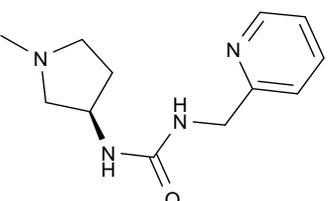
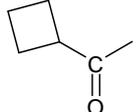
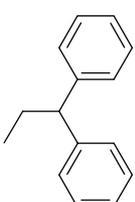
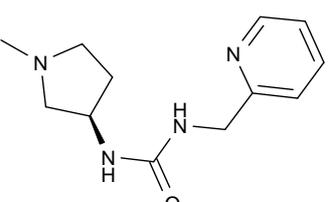
Ej.	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			

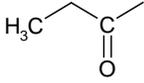
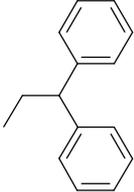
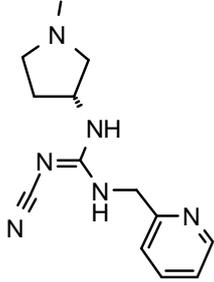
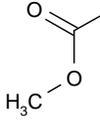
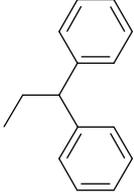
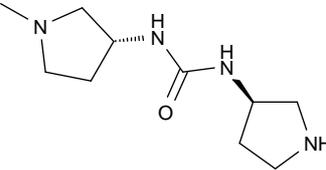
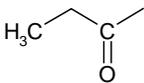
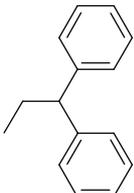
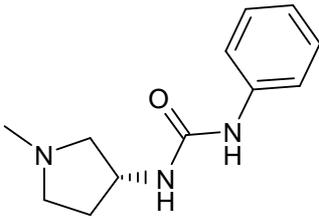
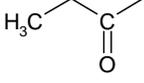
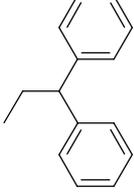
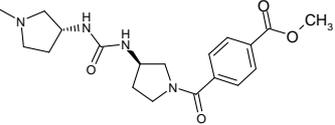
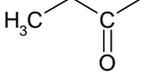
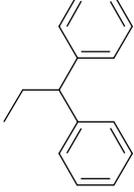
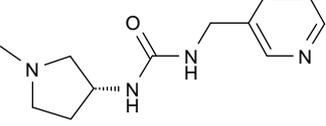
Ej.	R ¹	R ²	R ³
5			
6			
7			
8			
9			

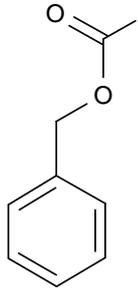
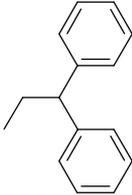
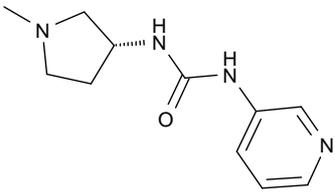
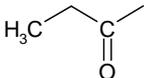
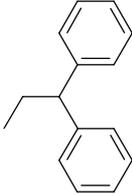
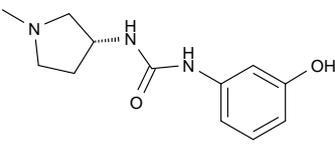
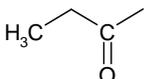
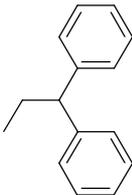
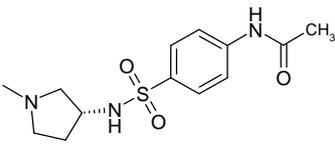
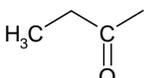
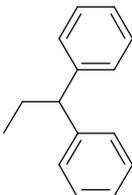
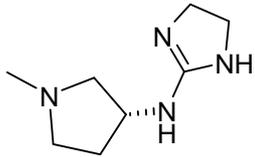
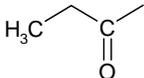
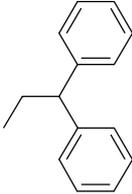
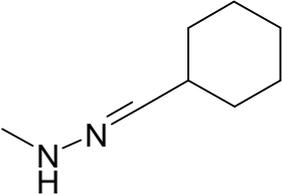
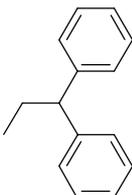
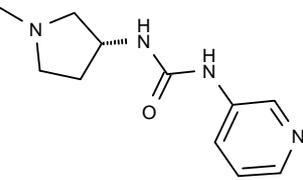
Ej.	R ¹	R ²	R ³
10			
11			
12			
13			
14			
15			

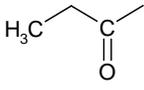
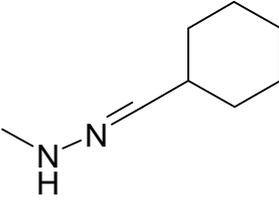
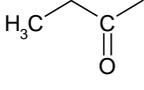
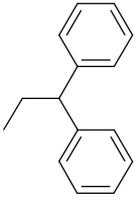
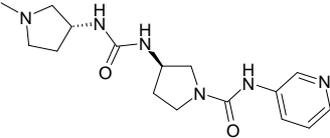
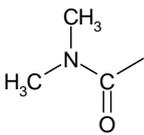
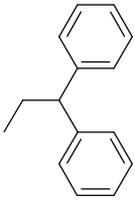
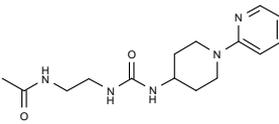
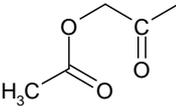
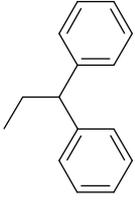
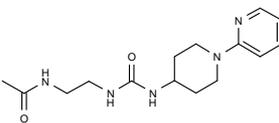
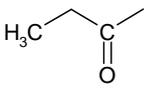
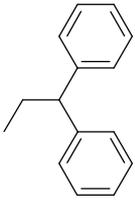
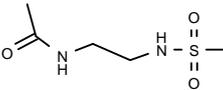
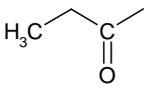
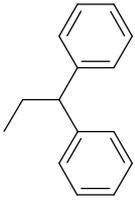
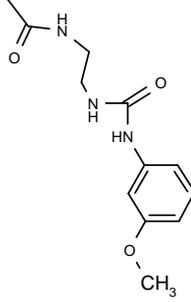
Ej.	R ¹	R ²	R ³
16			
17			
18			
19			
20			
21			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
22			
23			
24			
25			
26			

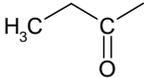
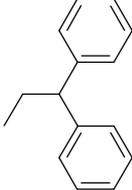
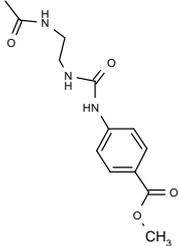
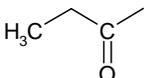
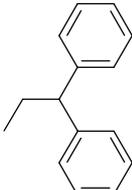
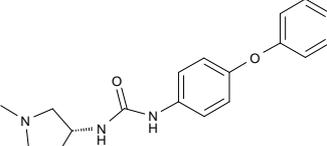
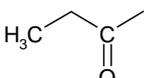
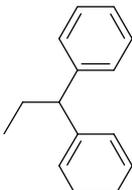
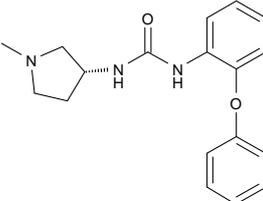
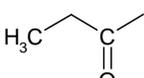
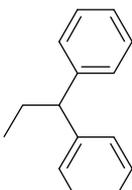
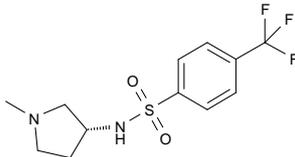
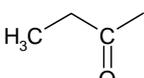
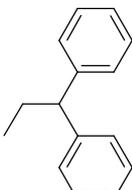
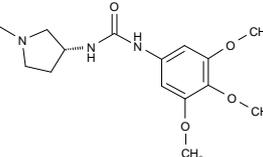
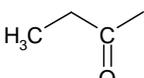
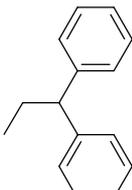
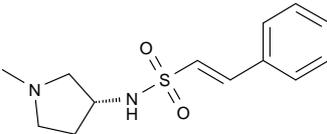
Ej.	R ¹	R ²	R ³
27			
28			
29	H-		
30			
31			
32			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
33			
34			
35			
36			
37			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
38			
39			
40			
41			
42			
43			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
44		-H	
45			
46			
47			
48			
49			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
50			
51			
52			
53			
54			

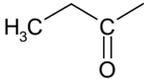
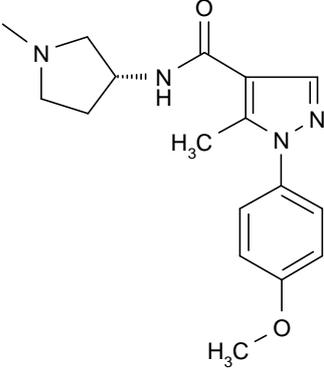
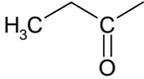
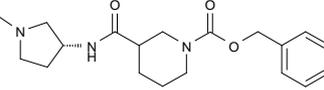
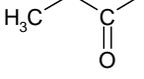
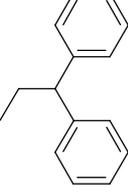
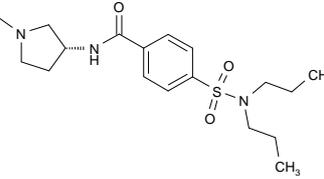
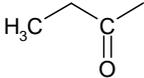
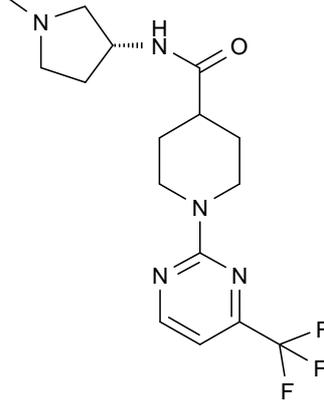
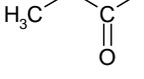
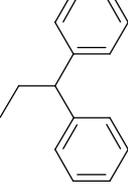
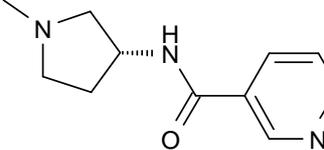
Ej.	R ¹	R ²	R ³
55			
56			
57			
58			
59			
60			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
61			
62			
63			
64			
65			
66			

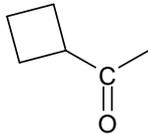
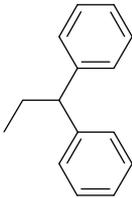
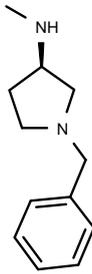
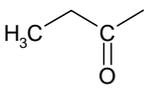
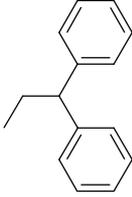
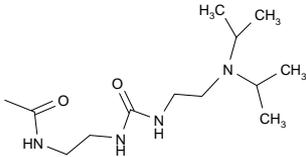
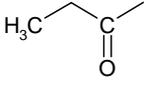
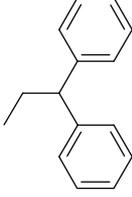
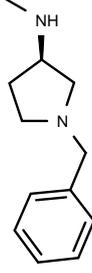
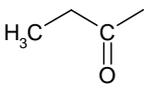
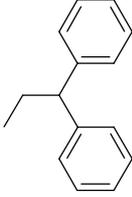
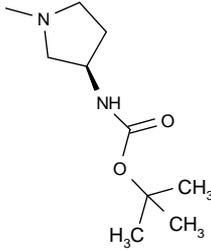
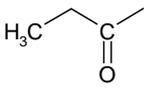
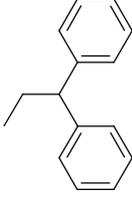
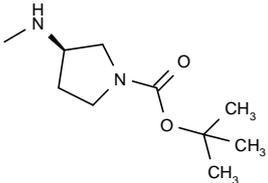
Ej.	R ¹	R ²	R ³
67			
68			
69			
70			
71			
72			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
73			
74			
75			
76			
77			
78			

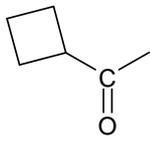
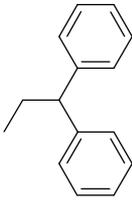
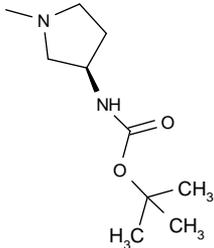
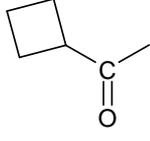
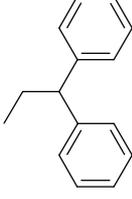
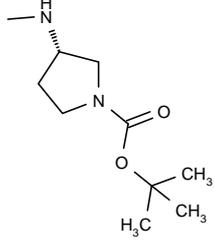
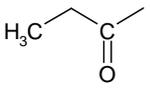
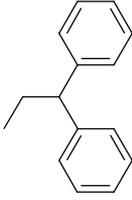
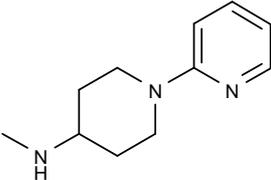
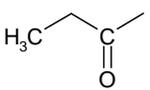
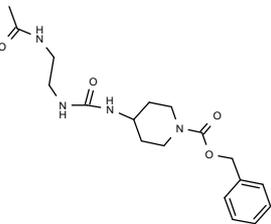
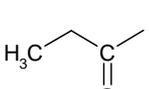
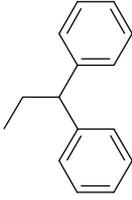
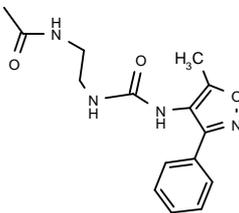
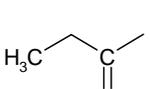
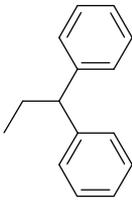
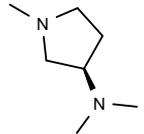
Ej.	R ¹	R ²	R ³
79			
80			
81			
82			
83			
84			

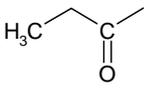
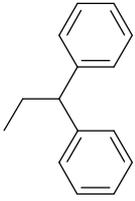
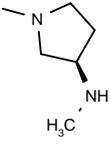
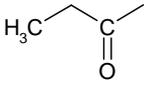
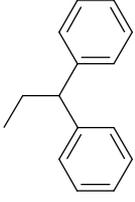
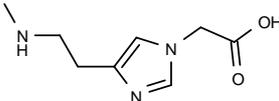
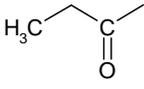
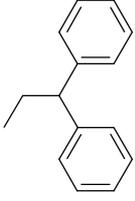
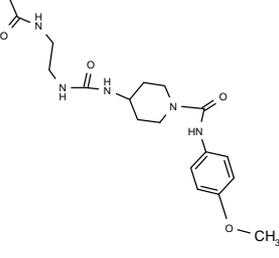
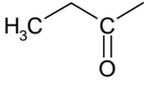
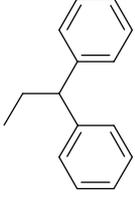
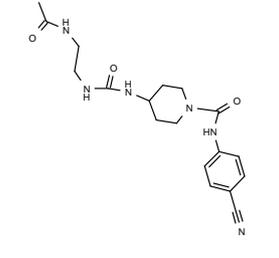
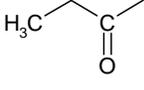
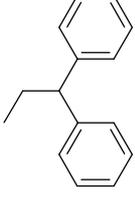
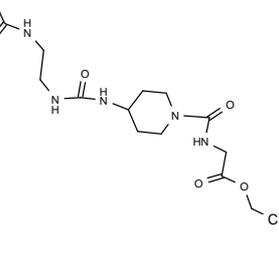
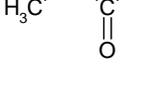
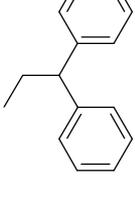
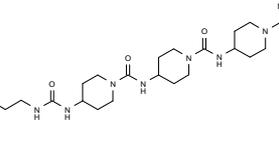
Ej.	R ¹	R ²	R ³
85			
86			
87			
88			
89			

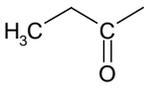
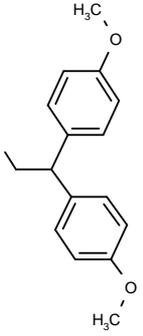
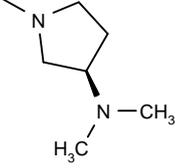
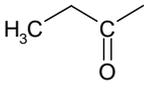
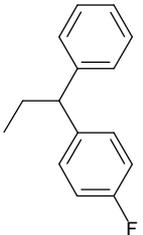
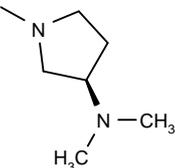
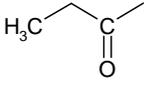
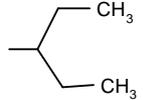
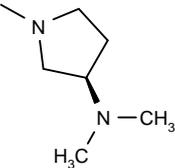
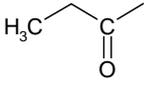
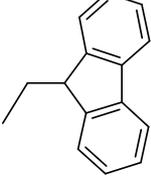
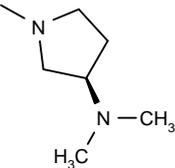
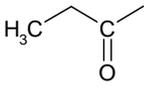
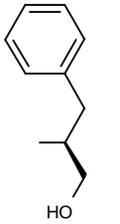
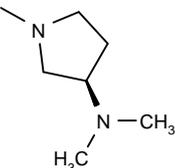
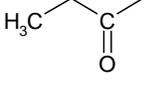
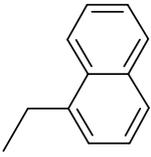
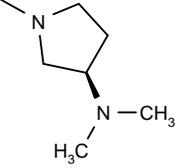
Ej.	R ¹	R ²	R ³
90			
91			
92			
93			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
94			
95			
96			
97			
98			

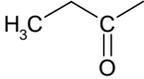
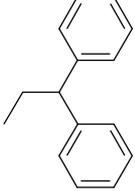
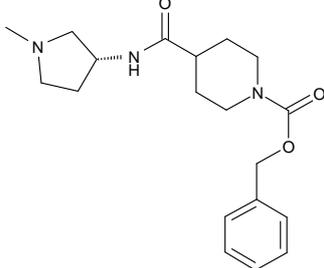
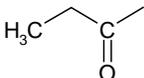
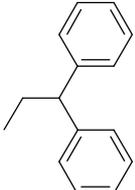
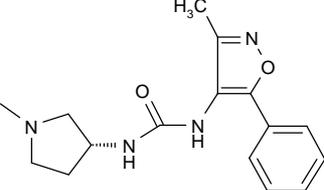
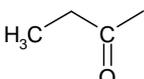
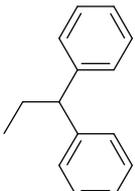
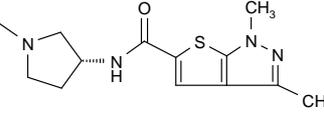
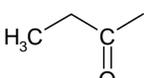
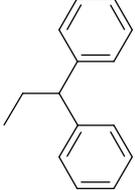
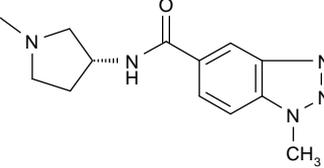
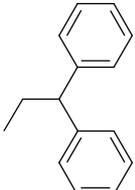
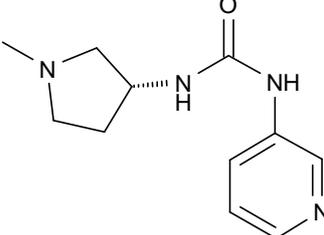
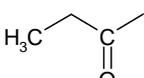
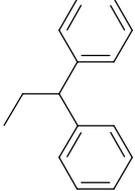
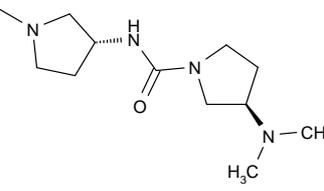
Ej.	R ¹	R ²	R ³
99			
100			
101			
102			
103			
104			

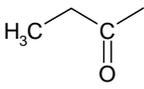
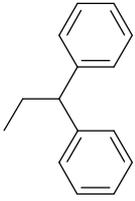
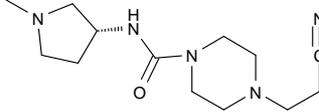
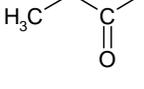
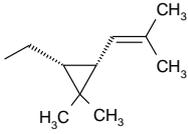
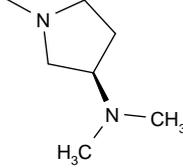
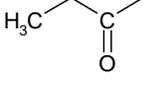
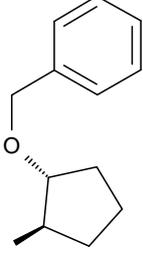
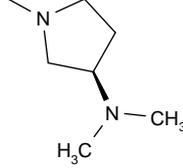
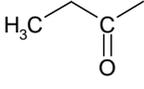
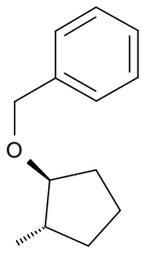
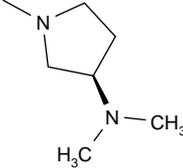
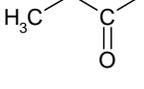
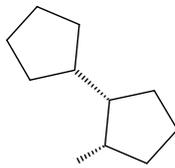
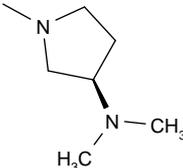
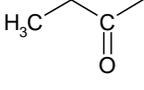
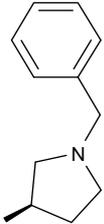
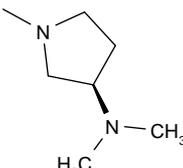
Ej.	R ¹	R ²	R ³
105			
106			
107			
108			
109			
110			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
111			
112			
113			
114			
115			
116			

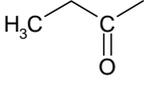
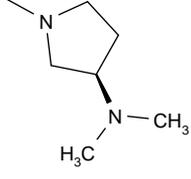
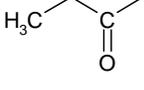
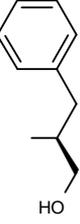
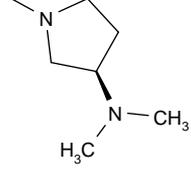
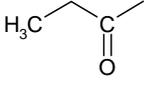
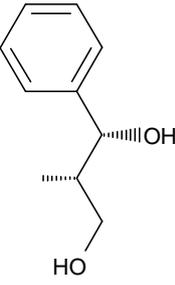
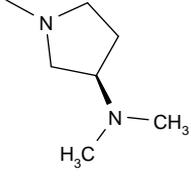
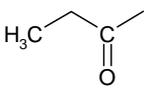
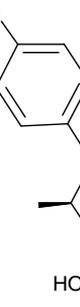
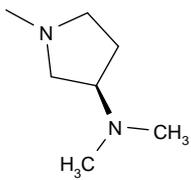
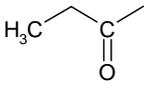
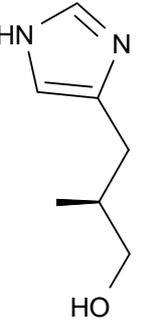
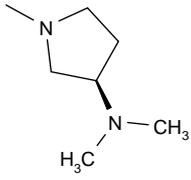
Ej.	R ¹	R ²	R ³
117			
118			
119			
120			
121			
122			

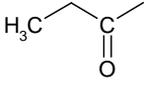
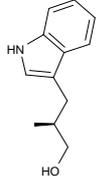
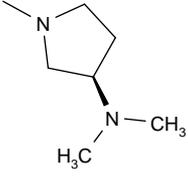
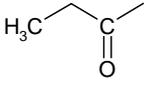
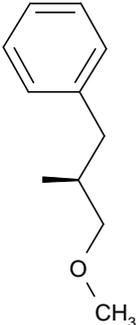
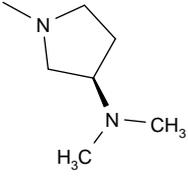
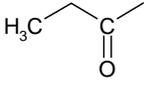
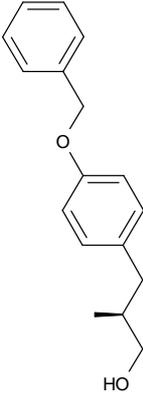
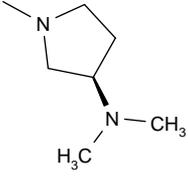
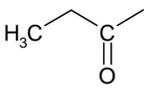
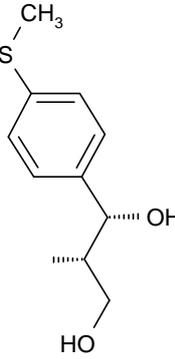
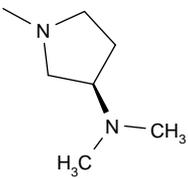
Ej.	R ¹	R ²	R ³
123			
124			
125			
126			
127			
128			

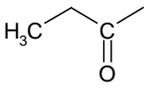
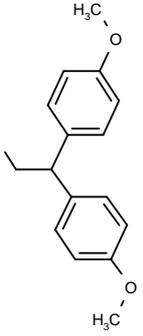
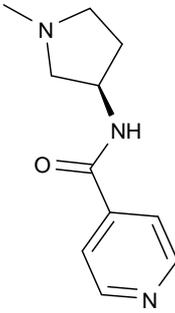
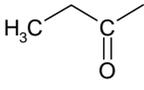
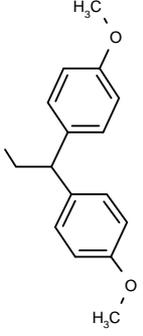
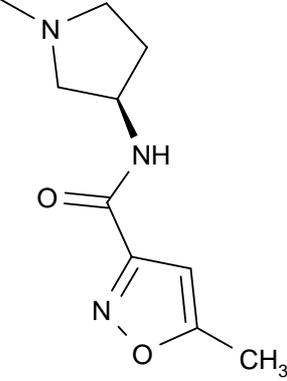
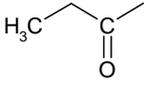
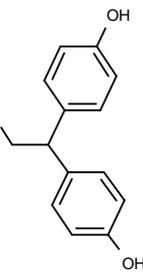
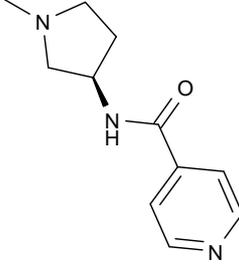
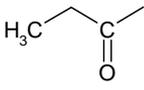
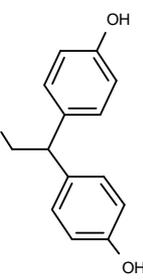
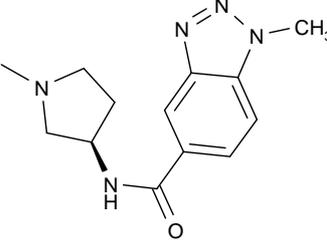
Ej.	R ¹	R ²	R ³
129			
130			
131			
132			
133			
134			

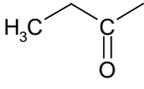
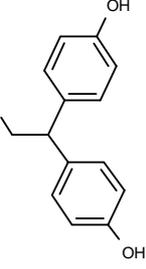
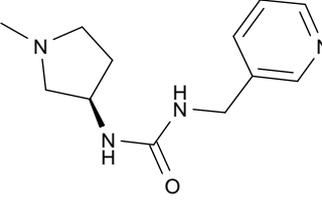
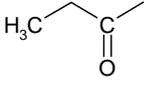
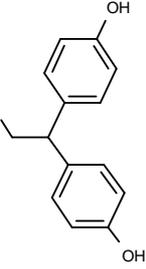
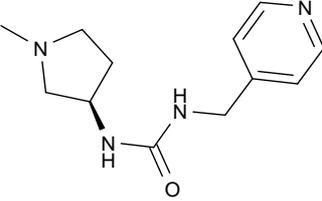
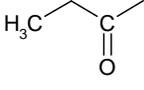
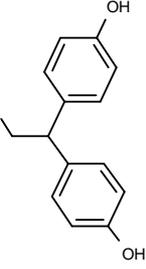
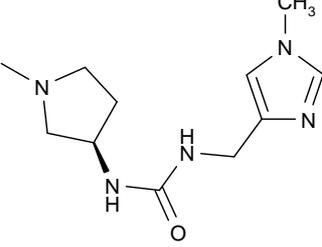
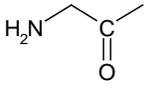
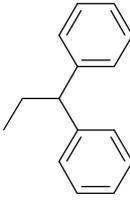
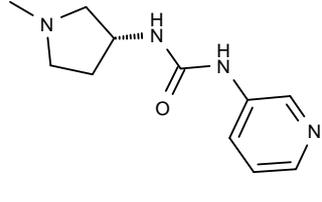
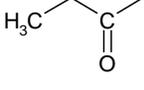
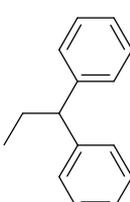
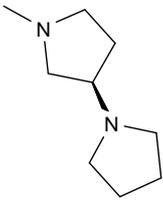
Ej.	R ¹	R ²	R ³
135			
136			
137			
138			
139			
140			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
141			
142			
143			
144			
145			
146			

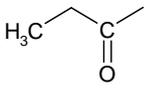
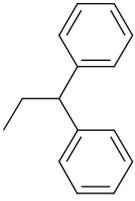
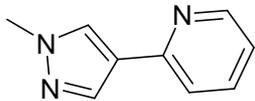
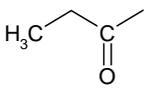
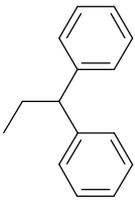
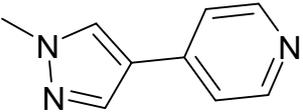
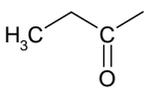
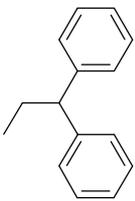
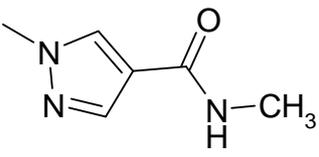
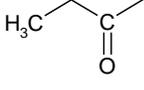
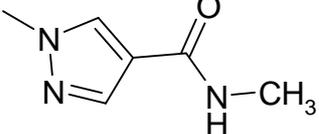
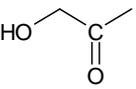
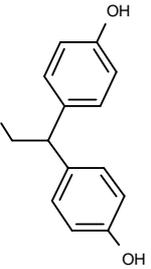
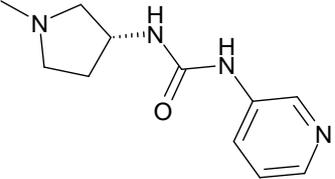
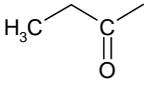
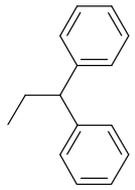
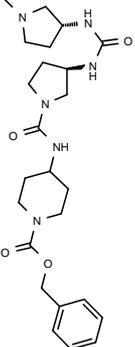
Ej.	R ¹	R ²	R ³
147			
148			
149			
150			
151			

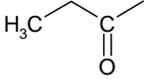
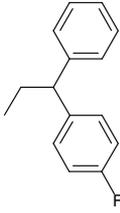
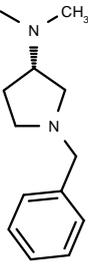
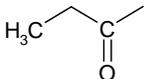
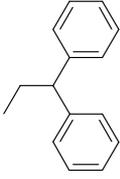
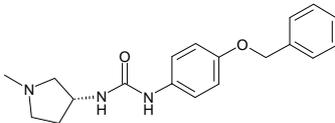
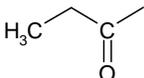
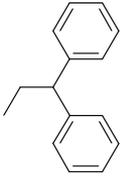
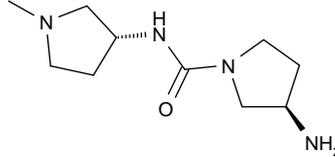
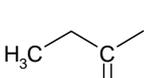
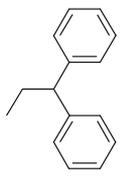
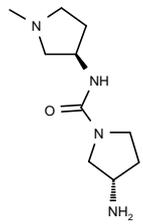
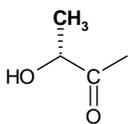
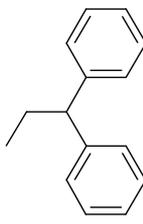
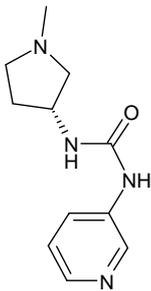
Ej.	R ¹	R ²	R ³
152	 <chem>CC(=O)C</chem>	 <chem>CC(O)CCc1c[nH]c2ccccc12</chem>	 <chem>CCN(C)C1CCCN1</chem>
153	 <chem>CC(=O)C</chem>	 <chem>CCOC[C@H](C)CCc1ccccc1</chem>	 <chem>CCN(C)C1CCCN1</chem>
154	 <chem>CC(=O)C</chem>	 <chem>CC(O)CCc1ccc(cc1)OCc2ccccc2</chem>	 <chem>CCN(C)C1CCCN1</chem>
155	 <chem>CC(=O)C</chem>	 <chem>CC(O)CCc1ccc(cc1)S</chem>	 <chem>CCN(C)C1CCCN1</chem>

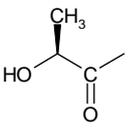
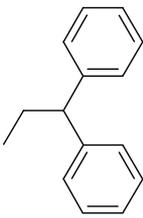
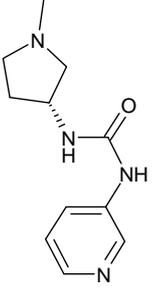
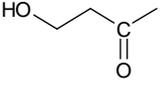
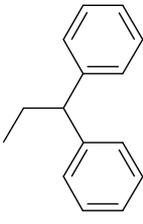
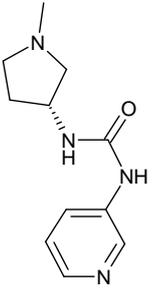
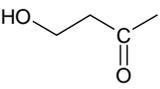
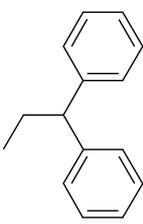
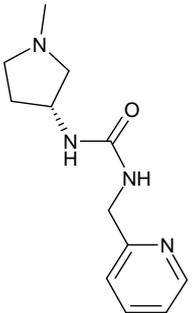
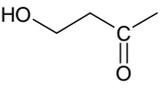
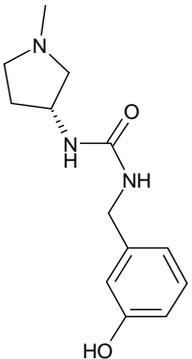
Ej.	R ¹	R ²	R ³
156			
157			
158			
159			

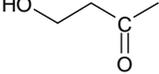
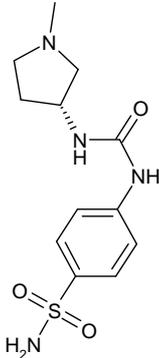
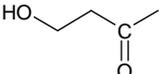
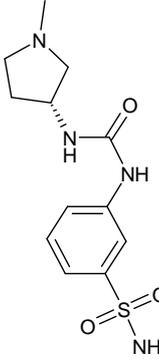
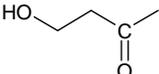
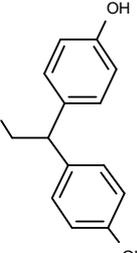
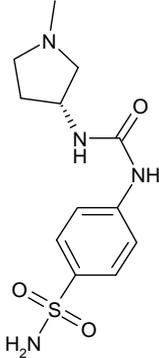
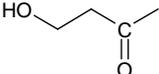
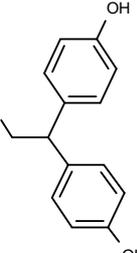
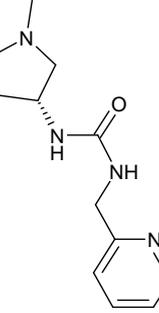
Ej.	R ¹	R ²	R ³
160			
161			
162			
163			
164			

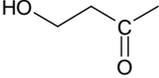
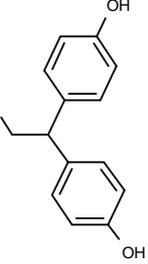
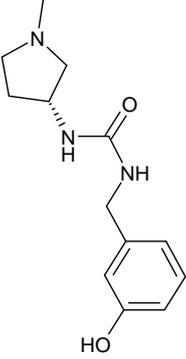
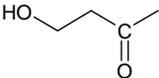
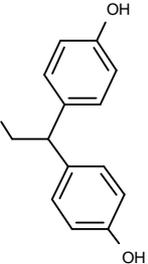
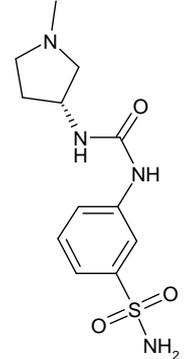
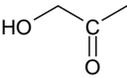
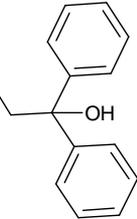
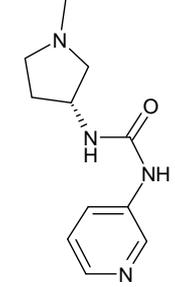
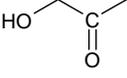
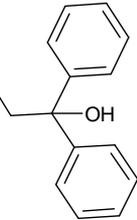
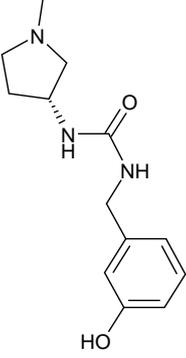
Ej.	R ¹	R ²	R ³
165			
166			
167			
168		-H	
169			-Cl
170		-H	

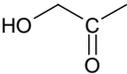
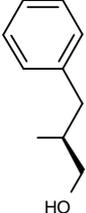
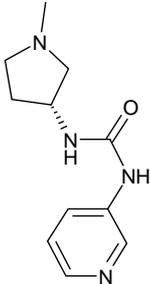
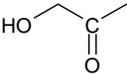
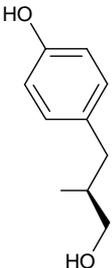
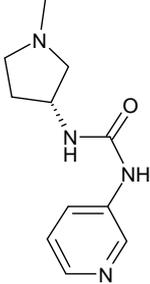
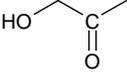
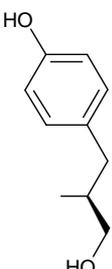
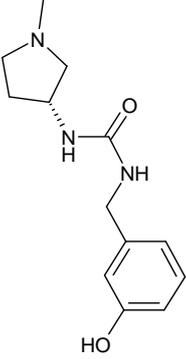
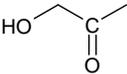
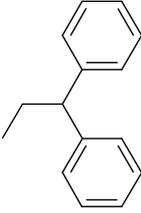
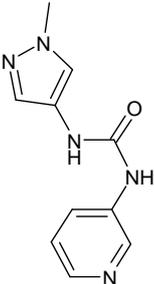
Ej.	R ¹	R ²	R ³
171			
172			
173			
174		-H	
175			
176			

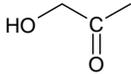
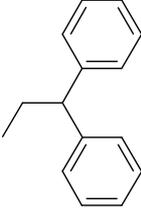
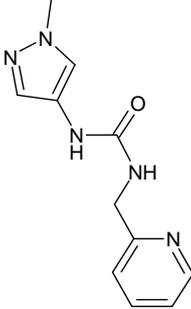
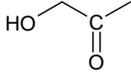
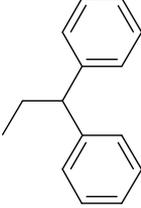
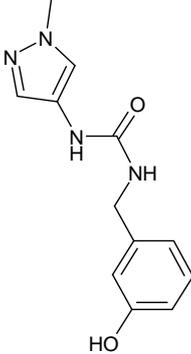
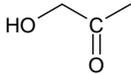
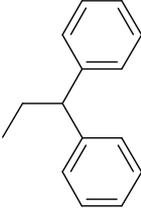
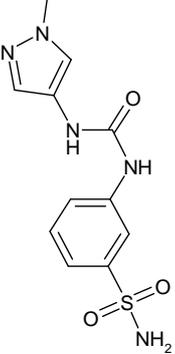
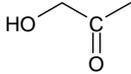
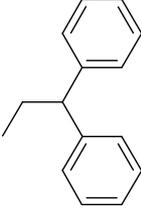
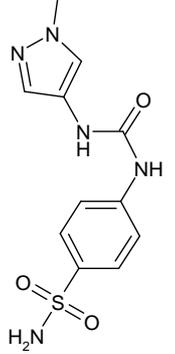
Ej.	R ¹	R ²	R ³
177			
178			
179			
180			
181			

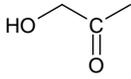
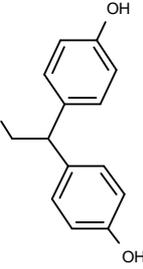
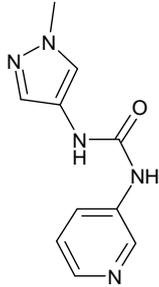
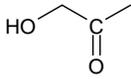
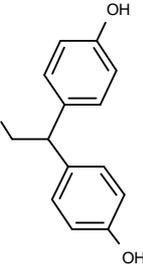
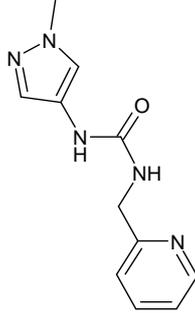
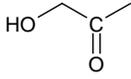
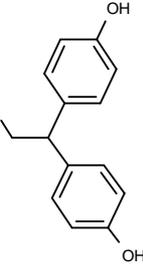
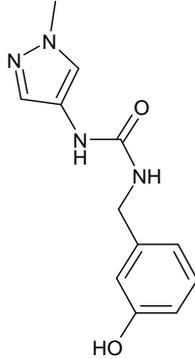
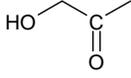
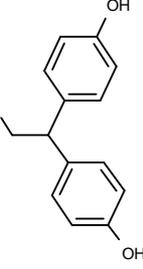
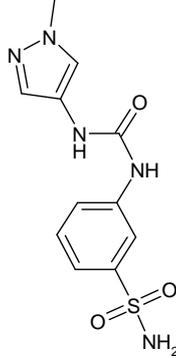
Ej.	R ¹	R ²	R ³
182	 <chem>CC(O)C(C)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)Nc2ccncc2</chem>
183	 <chem>CC(=O)CCO</chem>	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)Nc2ccncc2</chem>
184	 <chem>CC(=O)CCO</chem>	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)NCCc2ccncc2</chem>
185	 <chem>CC(=O)CCO</chem>	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN1CC[C@H]1NC(=O)NCCc2ccc(O)cc2</chem>

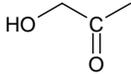
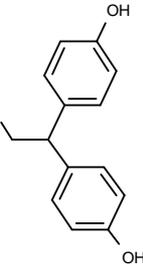
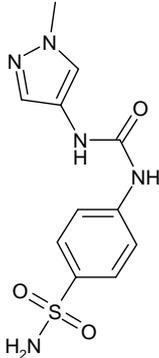
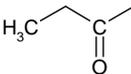
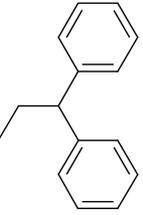
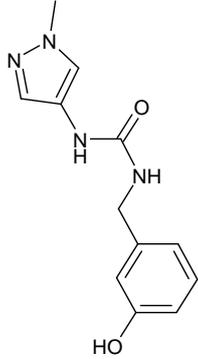
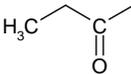
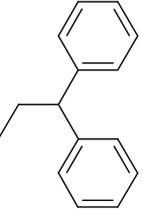
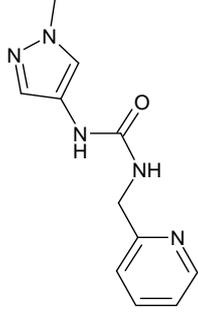
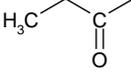
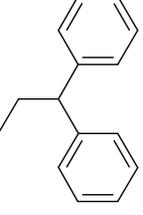
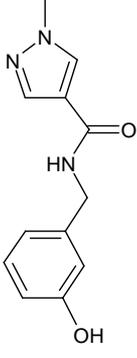
Ej.	R ¹	R ²	R ³
186			
187			
188			
189			

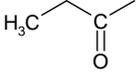
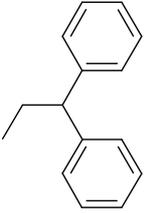
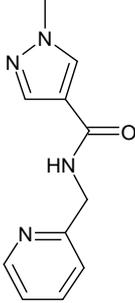
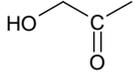
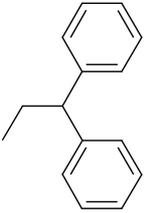
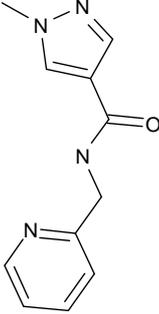
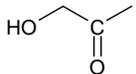
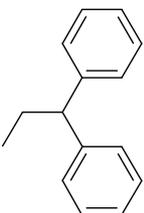
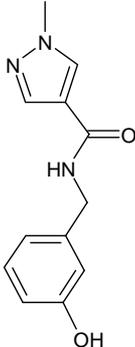
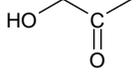
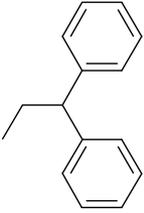
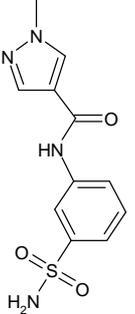
Ej.	R ¹	R ²	R ³
190			
191			
192			
193			

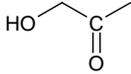
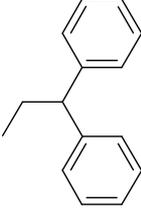
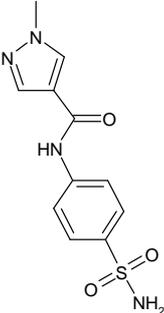
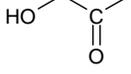
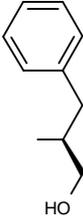
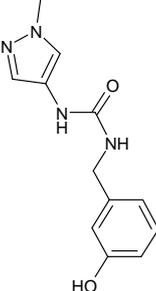
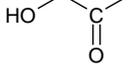
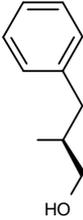
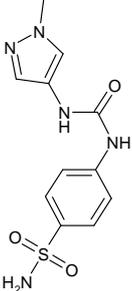
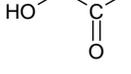
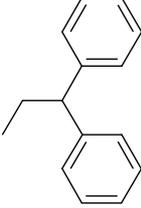
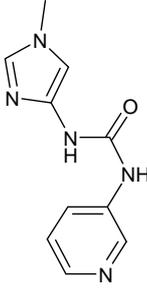
Ej.	R ¹	R ²	R ³
194			
195			
196			
197			

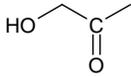
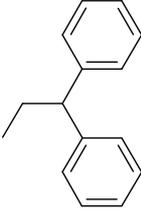
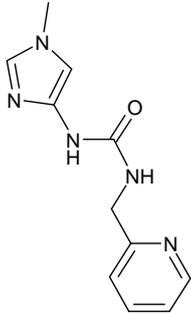
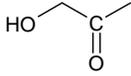
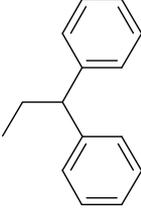
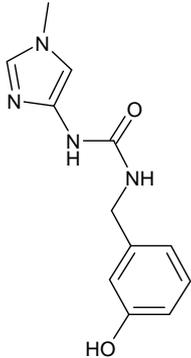
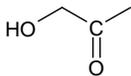
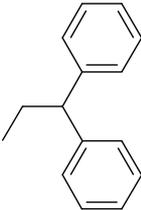
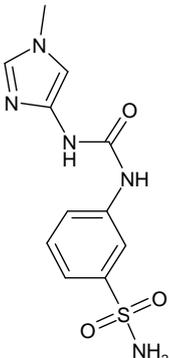
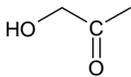
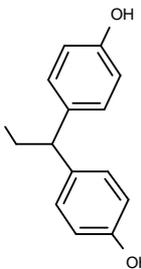
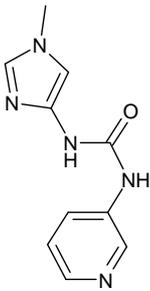
Ej.	R ¹	R ²	R ³
198			
199			
200			
201			

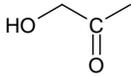
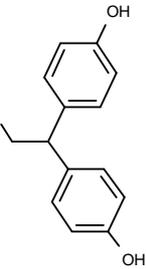
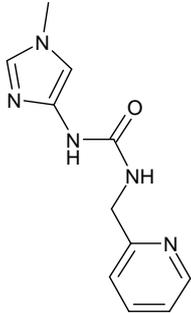
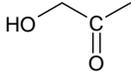
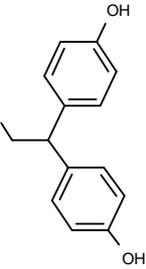
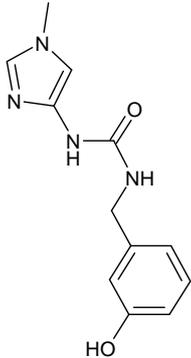
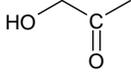
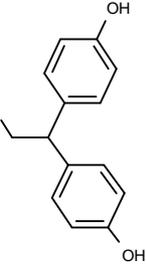
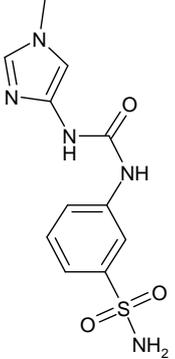
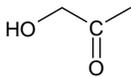
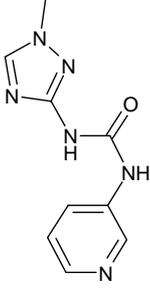
Ej.	R ¹	R ²	R ³
202			
203			
204			
205			

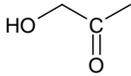
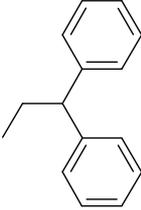
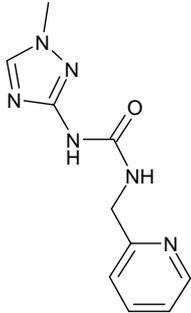
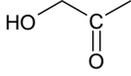
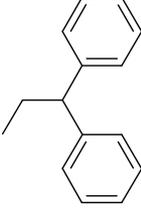
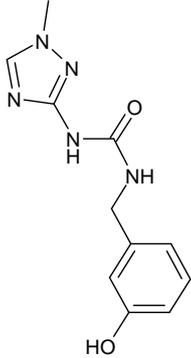
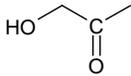
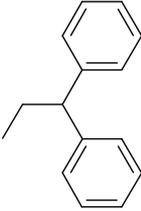
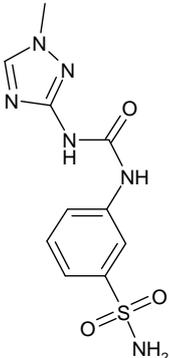
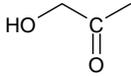
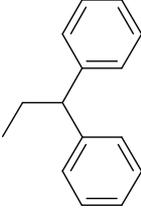
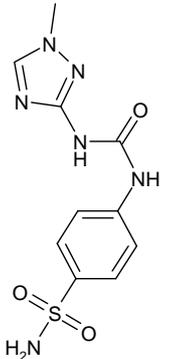
Ej.	R ¹	R ²	R ³
206			
207			
208			
209			

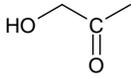
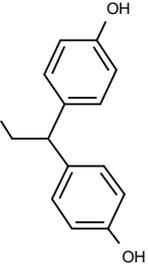
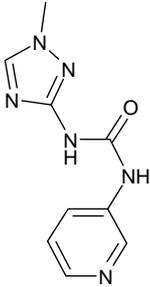
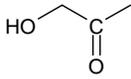
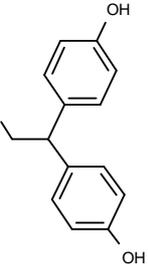
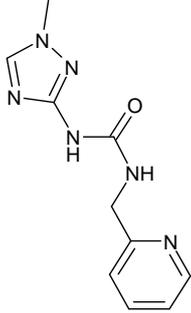
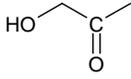
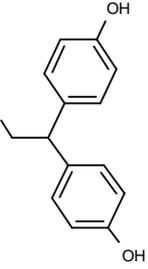
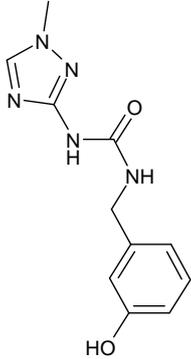
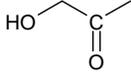
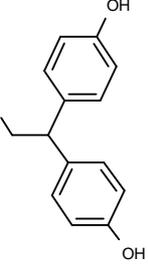
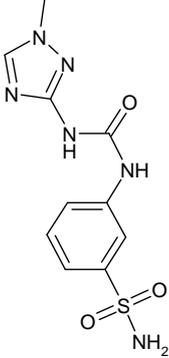
Ej.	R ¹	R ²	R ³
210			
211			
212			
213			

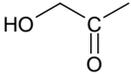
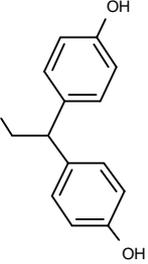
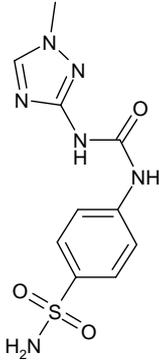
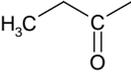
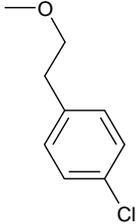
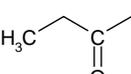
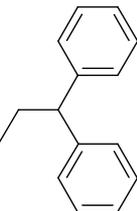
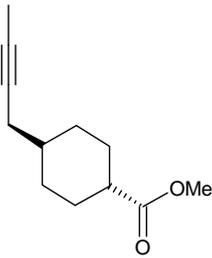
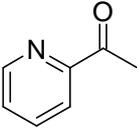
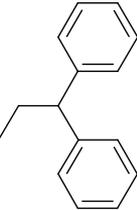
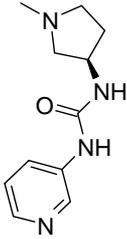
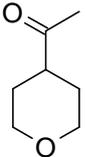
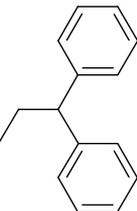
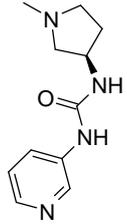
Ej.	R ¹	R ²	R ³
214			
215			
216			
217			

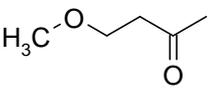
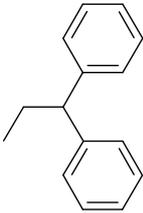
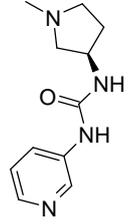
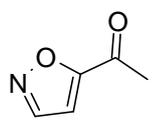
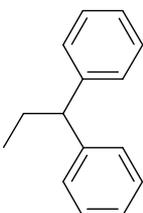
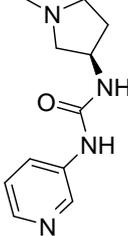
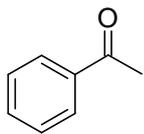
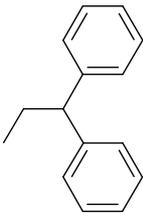
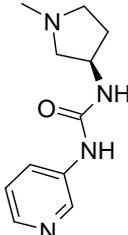
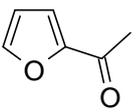
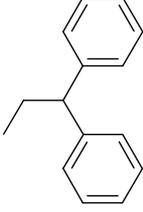
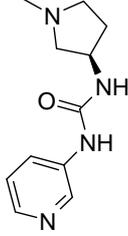
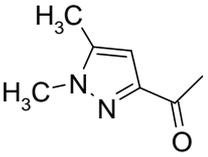
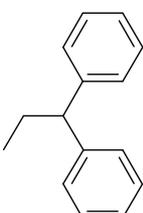
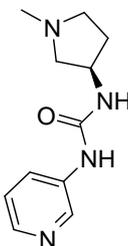
Ej.	R ¹	R ²	R ³
218			
219			
220			
221			

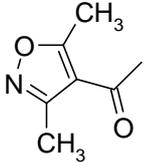
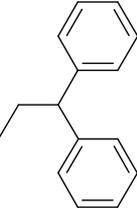
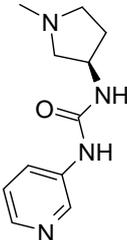
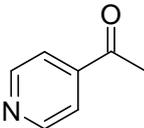
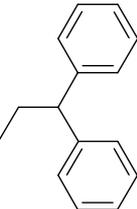
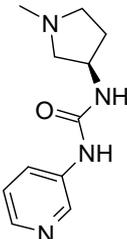
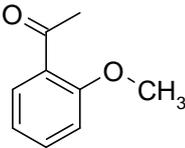
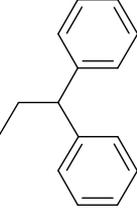
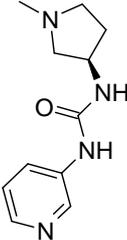
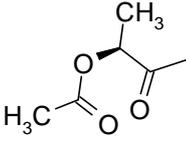
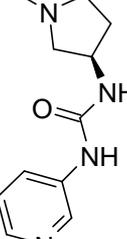
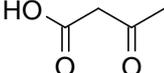
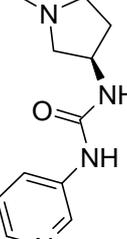
Ej.	R ¹	R ²	R ³
222			
223			
224			
225			

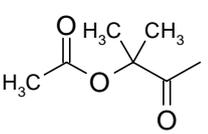
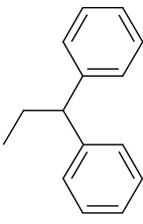
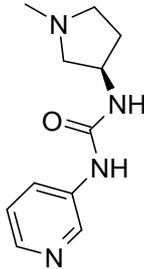
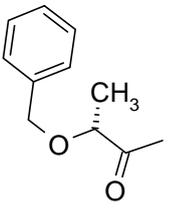
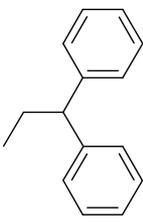
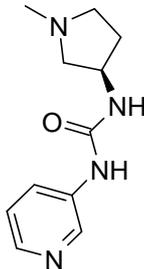
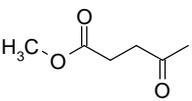
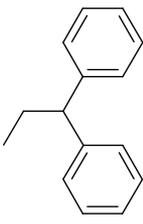
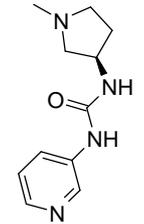
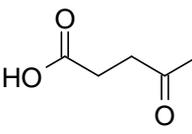
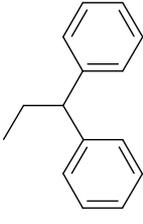
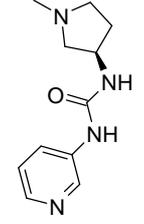
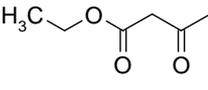
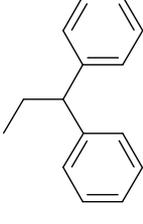
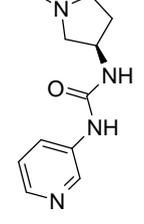
Ej.	R ¹	R ²	R ³
226			
227			
228			
229			

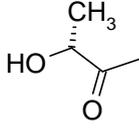
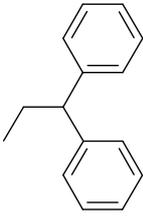
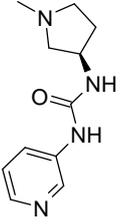
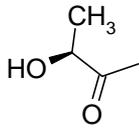
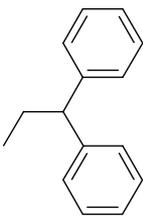
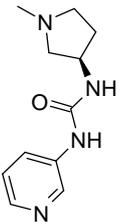
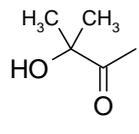
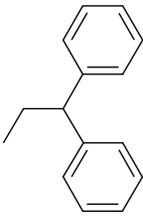
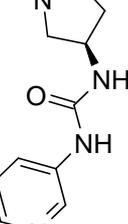
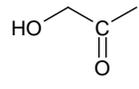
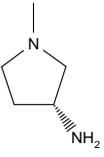
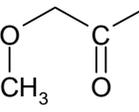
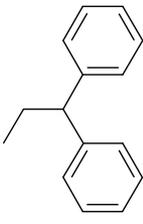
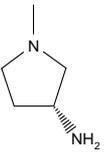
Ej.	R ¹	R ²	R ³
230			
231			
232			
233			

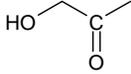
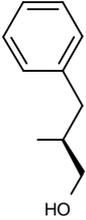
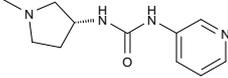
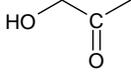
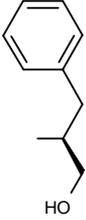
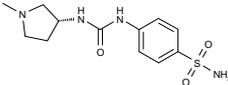
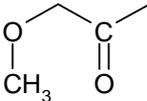
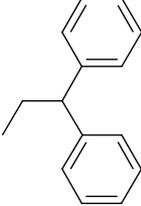
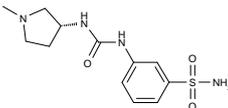
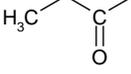
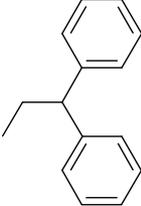
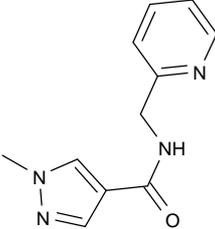
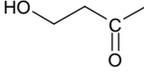
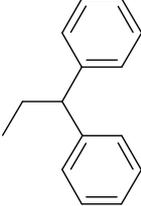
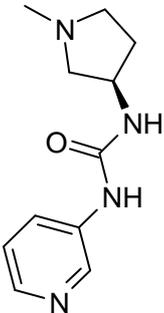
Ej.	R ¹	R ²	R ³
234			
235			
236			
237			
238			

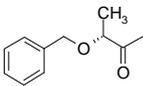
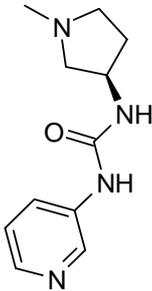
Ej.	R ¹	R ²	R ³
239			
240			
241			
242			
243			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
244			
245			
246			
247			
248			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
249			
250			
251			
252			
253			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
254			
255			
256			
257			
258			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
259			
260			
261			
262			
263			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
264			

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas más adelante y en los ejemplos. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a las preparaciones descritas en las solicitudes de patente del solicitante PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1 y GB 0505219.6. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. 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 diversos sustituyentes sobre los productos intermedios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados donde se requieran, tal como se entiende por un experto en la técnica, o en formas precursoras que posteriormente pueden elaborarse en sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la técnica. Los sustituyentes también pueden añadirse en diversas fases durante toda la secuencia sintética o después de terminar la secuencia sintética. En muchos casos, pueden usarse manipulaciones de grupos funcionales comúnmente utilizados para transformar un producto intermedio en otro producto intermedio, o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos de tales manipulaciones son una conversión de un éster en una cetona en un alcohol; la conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También pueden añadirse sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la bibliografía primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente usadas en la técnica de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5ª edición, Wiley and Chichester, Ed. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky *et al* (editores de series), Pergamon (1995); and Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (editores de series), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Pueden seleccionarse múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de tal manera que pueda o bien retirarse cada uno de estos grupos protectores sin retirar otros grupos protectores de la misma molécula o bien de tal manera que puedan retirarse varios grupos protectores usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta con autoridad que describe muchas alternativas para el practicante capacitado es T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999. Se entenderá por los expertos en la técnica que sólo las combinaciones de sustituyentes que sean químicamente posibles son las realizaciones de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) en forma libre, pueden convertirse en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula (I) pueden recuperarse de las mezclas de reacción y pueden purificarse de una manera convencional. Pueden obtenerse isómeros, tales como estereoisómeros, de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica, a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos de manera asimétrica, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos

farmacéuticos. En particular, activan el receptor de adenosina A_{2A} , es decir, actúan como agonistas del receptor A_{2A} . Sus propiedades como agonistas de A_{2A} pueden demostrarse usando el método descrito por L.J. Murphree *et al* en Molecular Pharmacology 61, 455-462 (2002).

5 Los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante en el presente documento tienen valores K_i debajo de $1,0 \mu\text{M}$ en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 14, 20, 36, 69 y 178, tienen valores K_i de 0,0083, 0,0025, 0,0016, 0,0030, 0,0043 y $0,0080 \mu\text{M}$, respectivamente.

10 Teniendo en consideración de su activación del receptor de adenosina A_{2A} , los compuestos de fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominados de una manera alternativa posteriormente en el presente documento "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de estados que respondan a la activación del receptor de adenosina A_{2A} , en particular estados inflamatorios o alérgicos. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico. Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias dando como resultado, por ejemplo, una reducción del daño del tejido, de la inflamación de las vías respiratorias, de la hiperreactividad bronquial, de la remodelación, o del progreso de la enfermedad. Las enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar de las vías respiratorias, o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitinoide. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen bronquiectasis, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria de los pulmones, comúnmente ocupacional, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

25 Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. También debe entenderse que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, menores de 4 ó 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancia y que sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés sibilantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como de asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome de bebé sibilante").

30 La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará por una frecuencia o gravedad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o bronco-constrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, puede evidenciarse por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produzca, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 a.m., es decir, en un tiempo normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

45 Teniendo en consideración su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de los eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos (por ejemplo, que implican infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia como afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos a consecuencia de, o concomitantes a, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, y trastornos que afectan a las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos ocasionados por reacción a fármacos.

50 Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, penfigo, epidermolísis bulosa adquirida, y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel. Los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y estados de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz,

5 incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas las reacciones autoinmunitarias, o que tienen un componente o etiología autoinmunitarios, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitario (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis sorriásica, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

15 Además, los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de fibrosis quística, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome inflamatorio del intestino, sanado de heridas, nefropatía diabética tal como se describe en el documento WO 05/107463, reducción de inflamación en tejido trasplantado tal como se describe en el documento US 2005/182018, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos tal como se describen en el documento WO 03/086408, y estados cardiovasculares tal como se describen en el documento WO 03/029264.

20 Además, los agentes de la invención pueden usarse para evaluar la gravedad de estenosis de arteria coronaria, tal como se describe en el documento WO 00/078774, y útiles en conjunto con agentes de obtención de imágenes radioactivas para obtener imágenes de la actividad de las coronarias y útiles en la terapia auxiliar con angioplastia, tal como se describen en el documento 00/78779.

Los agentes de la invención también son útiles en combinación con un inhibidor de proteasa para la prevención de isquemia de órganos y lesión por reperfusión, tal como se describe en el documento WO 05/003150, y en combinación con un antagonista de integrina para el tratamiento de la agregación plaquetaria, tal como se describe en el documento WO 03/090733.

25 Los agentes de la invención también son útiles para promover la cicatrización de heridas en las células epiteliales bronquiales, tal como se describe en AJP-Lung 290: 849-855.

30 Otras enfermedades o estados que pueden tratarse con los agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo 1 (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, isquemia/ lesiones por reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, estados caracterizados por una presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma, tejido isquémico/daño de órgano por reperfusión, úlceras por decúbito, como agentes para promover el sueño, como agentes para el tratamiento de enfermedades desmielinizantes, por ejemplo esclerosis múltiple, y como agentes neuroprotectores, por ejemplo lesión hemorrágica cerebral e lesión por isquemia-reperfusión de la médula espinal.

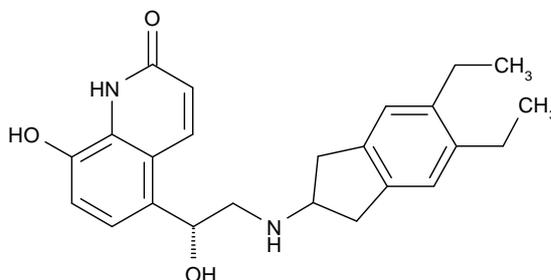
35 La efectividad de un agente de la invención para inhibir los estados inflamatorios, por ejemplo en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, puede demostrarse en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o de rata, de inflamación de las vías respiratorias u otros estados inflamatorios, por ejemplo tal como se describe por Szarka *et al*, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi *et al*, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki *et al*, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; Cernadas *et al*, (1999), Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8; y Fozard *et al*, (2002), Eur. J. Pharmacol. 438:183-188.

40 Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas, tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con la otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija, o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica.

50 Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención tal como se describe anteriormente en la presente, con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, o antitusiva, estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

55 Los fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides describen en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquéllos 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; los agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideas, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, y WO 04/26248; antagonistas de LTB4 tales como BILL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en la el documento US 5451700; los antagonistas de LTD4 incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; los inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en los documentos 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 del receptor de adenosina A_{2B}, tales como los descritos en el documento WO 02/42298; y los agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) del documento WO 00/75114, preferiblemente los compuestos de los ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 04/16601, y también los compuestos de los documentos 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, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, 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.

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 glicopirrolato, pero también los descritos en los documentos 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.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos dobles, tales como los que se dan a conocer en los documentos US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como las que se dan a conocer en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

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

reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado que responda a la activación del receptor de adenosina A_{2A} , particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico, o antitusivo, tal como se describieron anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), teniendo un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, 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 fórmula (I), o bien disuelto o bien suspendido en un vehículo que contiene agua, un co-disolvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, que puede ser un tensoactivo.

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

Las dosificaciones de los compuestos de fórmula (I) empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, del efecto deseado y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0,005 a 10 mg, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05 a 100 mg.

Preparación de compuestos intermedios

Las abreviaturas utilizadas son como sigue: CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropiletilamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMF es dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, CL-EM es espectroscopía de masas con cromatografía de líquidos, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, EtOH es etanol, IPA es alcohol isopropílico y CCF es cromatografía en capa fina.

Producto intermedio A

Clorhidrato de 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea:

A1:(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico: Una suspensión que comprende CDI (2,29 g, 14 mmol) y trietilamina (3,8 ml, 27 mmol) en DMC seco (20 ml) se trata en porciones durante 5 minutos con diclorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamina (preparada usando el procedimiento descrito en la solicitud internacional de patente WO 01/94368) (2,88 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4,5 horas para proporcionar el compuesto del título como una disolución 0,43 M en DMC.

5 A2: Trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (R)-3-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-pirrolidin-1-carboxílico: A una disolución de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (18 ml de una disolución de 10 mg/ml en DMC) (A1), se le añade (R)-3-amino-1-N-Boc-pirrolidina (136 mg, 0,74 mmol) en iso-propanol (3 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluye con DMC (25 ml). Esta mezcla se lava con HCl 0,1 M, agua, salmuera, se seca (MgSO₄), y se concentra a vacío. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18, eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título.

10 A3: Clorhidrato de 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea: Una disolución de Trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (R)-3-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-pirrolidin-1-carboxílico (0,2 g, 0,51 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio B

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

15 B1: 1,3-Bis-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-urea

Una disolución que comprende (R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (5,0 g, 28,4 mmol) en DMC (10 ml) se trata con CDI (2,3 g, 14,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. Esta porción se lava con agua, seguida por salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido.

20

B2: 1,3-Di(R)-pirrolidin-3-il-urea

A una disolución 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 le añade hidróxido de paladio sobre carbón (1,07 g). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos días, después de este tiempo, la mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las partes orgánicas se combinan y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

25

Producto intermedio C

(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

30 Una disolución con agitación de CDI (1,1 g, 6,77 mmol) en DMC (100 ml) se trata con 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamina (documentos WO 9965895 y EP 21973) (1 g, 5,64 mmol en 50 ml de DMC), que se añade gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título como una disolución de 10 mg/ml en DMC. El compuesto se utiliza en disolución en las reacciones posteriores. Esta disolución consiste en la imidazol-urea (producto intermedio C) junto con cantidades variables del isocianato e imidazol correspondientes. Esta disolución se utiliza en las siguientes etapas debido a que el producto intermedio de imidazol-urea y el producto intermedio de isocianato son igualmente adecuados como precursores para las ureas.

35

Producto intermedio D

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-amino-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

40 Etapa D1: Etilamida del ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de preparación de los derivados de amino-purin-b-D-ribo-furan-uronamida como antiinflamatorios. Di Ayres, Barry Edward; Gregson, Michael; Ewan, George Blanch; Keeling, Suzanne Elaine; Bell, Richard. (Glaxo Group Limited, RU). Solicitud internacional de PCT (1996), 49 páginas, documento WO 9602553.

45

Etapa D2: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

Una disolución de etilamida del ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-furo-[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (etapa D1) en TFA/agua (2:1) se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio E

- 5 Trifluoroacetato de etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

Etapa E1: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-BOC-amino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 10 La etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (producto intermedio D) (1 g, 1,91 mmol), (3R)-3-(BOC-amino)-pirrolidina (1,068 g, 5,74 mmol), y yoduro de sodio (287 mg, 1,91 mmol), se disuelve en acetonitrilo (10 ml) y NMP (0,5 ml). La mezcla de reacción se calienta usando radiación por microondas a 160°C durante 30 minutos en el reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo:agua (TFA al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.
- 15

Etapa E2: Trifluoroacetato de etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 20 La etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-BOC-amino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (etapa E1) se disuelve en DMC y TFA, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio F

Éster ciclohexílico del ácido [4-(2-amino-etil)-imidazol-1-il]-acético:

F1: Sulfato de éster metílico del ácido [4-(2-amino-etil)-imidazol-1-il]-acético:

- 25 Una disolución que comprende ácido [4-(2-amino-etil)-imidazol-1-il]-acético (preparado según el procedimiento de Jain, Rahul; Cohen, Louis A. Regiospecific alkylation of histidine and histamine at N-1. Tetrahedron (1996), 52 (15), 5363-70) (7,6 g, 44,8 mmol) en metanol (100 ml), se trata con ácido sulfúrico concentrado (3 gotas), y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden tamices moleculares a la mezcla de reacción que se somete a reflujo durante 3 días adicionales. La mezcla se filtra y se concentra a vacío. El sólido se absorbe en agua, y se basifica a un pH de 10 utilizando hidróxido de sodio. La disolución se extrae con DMC utilizando un sistema de extracción continua de líquido-líquido, para proporcionar el producto del título.
- 30

F2: Sulfato de éster ciclohexílico del ácido [4-(2-amino-etil)-imidazol-1-il]-acético:

- 35 El sulfato de éster metílico del ácido [4-(2-amino-etil)-imidazol-1-il]-acético (1 g, 3,6 mmol) se suspende en ciclohexanol (50 ml) y se trata con ácido sulfúrico concentrado (5 gotas). La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 4 horas y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se concentra a vacío. El sólido resultante se tritura con metanol, se filtra, y el filtrado se reduce a vacío. El sólido bruto se disuelve en agua, se lava con DMC y la parte acuosa se concentra a vacío para proporcionar el producto del título.

Producto intermedio G

Éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico:

- 40 G1:(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol

- 45 La 2,6-Dicloropurina (10 g, 52,90 mmol), (1S,4R)-cis 4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (10 g, 70,40 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (3,20 g, 3,50 mmol) y trifetilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 11,60 g, 35,00 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade tetrahydrofurano desoxigenado (80 ml), y la mezcla de reacción se agita suavemente durante 5 minutos. Se añade trietilamina (20 ml), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, diclorometano/ metanol,

25:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 271 (MH)⁺.

G2: Éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico

5 El (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 añade tetrahidrofurano seco (200 ml), seguido por piridina seca (5,54 g, 70,1 mmol). Se añade lentamente clor-formiato de etilo (15,21 g, 140,2 mmol), de tal manera que la temperatura no se eleve arriba de 40°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se divide entre DMC (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lava con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la cristalización en metanol. ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 343 (MH)⁺.

G3: Éster terc-butílico del ácido [(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-propionil-carbámico

15 El éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (1,00 g, 2,92 mmol), éster terc-butílico del ácido propionil-carbámico (producto intermedio W) (0,55 g, 3,21 mmol), y trifenilfosfina (0,115 g, 0,44 mmol), se colocan bajo una atmósfera inerte de argón. Se añade tetrahidrofurano (10 ml), seguido por tris-(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) (0,13 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50° durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y la purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (1:4) proporciona el producto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8,70(s, 1H), 6,15(m, 1H), 5,85(m, 1H), 5,80(m, 1H), 5,60(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,75(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,55(s, 9H), 1,15(t, 3H), EM (ES+) m/e 426 (MH)⁺.

G4: Éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico:

25 El éster terc-butílico del ácido [(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil] propionil-carbámico (11,37 g, 26,7 mmol), metanosulfonamida (2,54 g, 26,7 mmol), y AD-mezcla-α (55 g), se colocan en un evaporador instantáneo de agua (100 ml) y terbutanol (100 ml). Se añade tetróxido de osmio (al 4% en agua), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se añade sulfito de sodio (40 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora adicional, y luego se divide entre EtOAc y agua. La parte orgánica se separa, se seca (MgSO₄), y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC:MeOH (25:1 aumentando hasta 10:1), para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio H

30 (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico:

H1: Éster terc-butílico del ácido [1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico:

35 A una suspensión de 4-N-Boc-amino-piperidina (0,396 g, 1,85 mmol) en iso-propanol (5 ml), se le añade (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 ml de una disolución de 10 mg/ml en DMC, 1,85 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y la recristalización del sólido en metanol proporciona el producto del título.

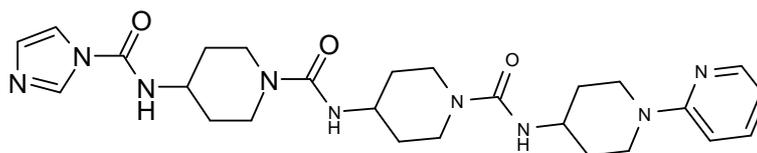
H2: Diclorhidrato de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico

40 El éster terc-butílico del ácido [1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilcarbamoil)-piperidin-4-il]-carbámico (0,45 g, 1,12 mmol) se trata con HCl 4 M (en dioxano) (2,5 ml) y metanol (1 ml, co-disolvente), y la mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el sólido resultante se seca en un horno a vacío, para proporcionar el producto del título.

H3: (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico:

45 El producto del título se prepara de manera análoga a (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio A1), reemplazando diclorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ilamina con el diclorhidrato de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (producto intermedio H2).

Producto intermedio I



Este compuesto se prepara de manera análoga a la (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (producto intermedio H), reemplazando (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico con la (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico.

Producto intermedio J

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

J1:(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol

La 2,6-dicloropurina (10 g, 52,90 mmol), (1S,4R)-cis 4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (10 g, 70,40 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (3,20 g, 3,50 mmol), y trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 11,60 g, 35,00 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade tetrahidrofurano desoxigenado (80 ml), y la mezcla de reacción se agita suavemente durante 5 minutos. Se añade trietilamina (20 ml), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DMC / metanol, 25:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 271 (MH⁺).

J2: Éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico

El (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 añade tetrahidrofurano seco (200 ml), seguido por piridina seca (5,54 g, 70,1 mmol). Se añade lentamente cloroformiato de etilo (15,21 g, 140,2 mmol) de tal manera que la temperatura no se eleve arriba de 40°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se divide entre DMC (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lava con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la cristalización en metanol. ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 343 (MH⁺).

J3: Di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina

El éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (2,5 g, 7,29 mmol), imino-dicarboxilato de diterc-butilo (1,74 g, 8,02 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0,33 g, 0,36 mmol), y trifenilfosfina (0,29 g, 1,09 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade tetrahidrofurano desoxigenado seco (30 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 3 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetato de etilo / isohexano, 4:1) ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 470 (MH⁺).

J4: (1S,2R,3S,5R)-3-(Di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol

El compuesto del título se prepara a partir de di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina empleando un procedimiento análogo al empleado para preparar el (1R,2S,3R,5S)-3-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio en la preparación del producto intermedio ZA). ¹H-RMN (CDCl₃, 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), EM (ES+) m/e 504 (MH⁺).

J5: Trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol

Una disolución de (1S,2R,3S,5R)-3-(Di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (0,550 g, 1,09 mmol) en DMC (4 ml), se trata con TFA (2 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío y proporciona el producto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (ES+) m/e 304 (MH⁺).

J6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Una disolución de trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (0,304 g, 1,00 mmol) en THF (10 ml), se trata con DIPEA (0,387 g, 3,00 mmol), seguida por cloruro de propionilo (0,093 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). EM (ES+) m/e 360 (MH⁺).

J7: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

La N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (160 mg, 0,44 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade di-isopropilamina (69 mg, 0,53 mmol), seguida por 2,2-difenil-etilamina (96 mg, 0,49 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). 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), EM (ES+) m/e 521 (MH⁺).

El compuesto final del producto intermedio J también puede prepararse usando el siguiente proceso:

JJ1: {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-(2,2-difenil-etil)-amina

El (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (13,0 g, 27,66 mmol), se disuelve en tetrahidrofurano (250 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade di-isopropilamina (4,28 g, 33,19 mmol), seguida por 2,2-difenil-etilamina (6,0 g, 30,43 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío, y la mezcla de reacción se divide entre DMC (250 ml) y HCl 0,1 M (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto del título. 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), EM (ES+) m/e 631 (MH⁺).

JJ2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol

Una disolución de {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amina (2,9 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se trata con N-óxido de 4-metil-morfolina (1,1 g, 9,3 mmol) y tetróxido de osmio (disolución al 4% en agua) (6 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de metanol : DMC (0:100 por volumen), cambiando gradualmente hasta metanol : diclorometano (4:96 por volumen), para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (electropulverización): m/z [MH⁺] 665,34

JJ3: Trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol

El (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) se disuelve en diclorometano (50 ml). Se añade TFA (25 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. El disolvente se elimina a 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), EM (ES+) m/e 465 (MH⁺).

JJ4: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

El trifluoroacetato de (1S,2R,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), se colocan en un matraz con tetrahidrofurano seco (150 ml). Se añade gota a gota cloruro de propionilo (1,52 g, 16,42 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se divide entre DMC (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El sólido se recrystaliza en 1,2-dicloro-etano 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), EM (ES+) m/e 521 (MH⁺).

Producto intermedio K

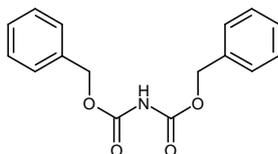
{{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico:

5 Una disolución del clorhidrato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio JJ3) (100 mg, 0,2 mmol) en THF seco (1 ml), se trata con diisopropiletilamina (0,17 ml, 1 mmol) y cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (0,023 ml, 0,2 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema en gradiente de acetonitrilo (TFA al 0,1%) : agua (TFA al 0,1%) (0:100 por volumen) cambiando gradualmente hasta acetonitrilo (TFA al 0,1%) : agua (TFA al 0,1%) (100:0 por volumen), para
10 proporcionar el compuesto del título (51 mg). CL-EM (electropulverización): m/z [MH⁺] 547,26. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,00(s, 1H), 7,40-7,25(m, 8H), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,70(m, 1H), 4,50(m, 2H), 4,20(m, 2H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,30(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,05(m, 2H), 1,90(m, 1H)

Producto intermedio L

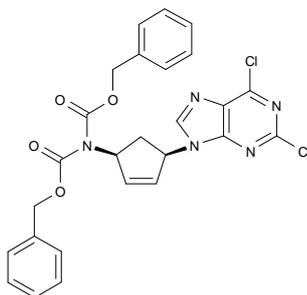
15 Éster bencílico del ácido {{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico

L1: Preparación del producto intermedio L1



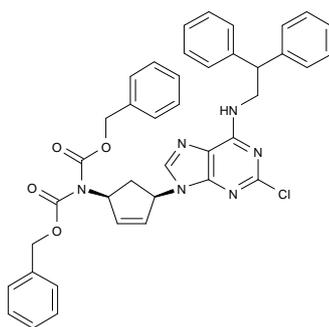
20 Una disolución enfriada (0°C) de carbamato de bencilo (4,0 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se trata con yoduro de potasio (3,2 g de una dispersión al 35% en p/p en aceite, 28 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, después de cuyo tiempo, se añade cloroformiato de bencilo (5,0 g, 29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se extingue con agua (20 ml). El tetrahidrofurano se elimina a vacío, y la mezcla resultante se divide entre EtOAc y HCl 2 M. La parte orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía sobre sílice,
25 eluyendo con 1:3 de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar un producto que se recrystaliza en DMC/iso-hexano, para proporcionar el producto del título.

L2: Preparación del producto intermedio L2:



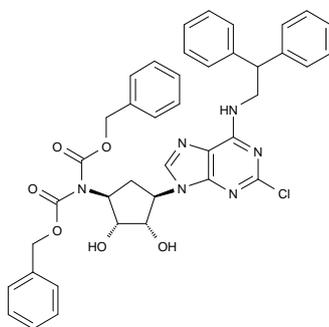
30 Una disolución que comprende éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (producto intermedio J2) (2,0 g, 5,83 mmol), producto intermedio L1 (2,2 g, 7,58 mmol), y trifetilfosfina (229 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade tris-(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) (238 mg, 0,3 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH/DMC (gradiente del 0 al 1% de MeOH), para proporcionar el compuesto del título.

35 L3: Preparación del producto intermedio L3:



Este compuesto se prepara de manera análoga a 2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amina (producto intermedio JJ1) reemplazando (1S,2R,3S,5R)-3-(Di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio J4) con el producto intermedio L2.

5 L4: Preparación del producto intermedio L4:



Este compuesto se prepara de manera análoga a (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio JJ2) reemplazando {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amina con el producto intermedio L3.

10 L5: Éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-benciloxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

Una suspensión del producto intermedio L4 (1,03 g, 1,4 mmol) y (3R)-(+)-3-(Boc-amino)-pirrolidina (1,03 g, 5,5 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se trata con yoduro de sodio (aproximadamente 2 mg), y luego se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160°C. Después de 15 1 hora, el disolvente se elimina a vacío y el residuo bruto se divide entre DMC y HCl 0,2 M. La fase orgánica se separa, y la parte acuosa se extrae con DMC. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran a vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón. EM (ES+) m/e 745 (MH⁺).

20 L6: Éster bencílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico:

Una disolución del éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-benciloxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (producto intermedio L5) (1,24 g, 1,7 mmol) en MeOH (3 ml), se trata con HCl 4 M en dioxano (5 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa 25 (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%). Las fracciones se recogen y el MeCN se elimina a vacío. La parte acuosa restante se basifica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), y se concentran a vacío, para proporcionar el producto del título. EM (ES+) m/e 649 (MH⁺).

Producto intermedio M

30 N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida:

M1: Éster bencílico del 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:

5 Una disolución del clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (0,88 g, 3,45 mmol) en DMC se hace de base libre utilizando una disolución de hidrogenocarbonato de sodio, para proporcionar el éster bencílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (0,487 g, 2,22 mmol). Esta amina se añade a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J) (0,5 g, 0,96 mmol) y trietilamina (0,224 g, 2,22 mmol), y entonces se disuelve en NMP (7 ml). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 190°C durante 1 hora. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DMC, para proporcionar el compuesto del título.

M2: Éster bencílico del ácido {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-propionilamino-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico:

15 Una disolución del éster bencílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-di-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico(0,63 g, 0,89 mmol) en acetona (10 ml) y 2,2-dimetiloxi-propano (5 ml), se trata con ácido toluenosulfónico (aproximadamente 60 mg), y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se basifica utilizando hidróxido de amonio, y el disolvente se elimina a vacío. El producto bruto se divide entre DMC y agua, y la parte orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto del título. [MH+ 745].

M3: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta-[1,3]-dioxol-4-il)-propionamida:

25 A una disolución del éster bencílico del ácido {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-propionilamino-tetrahidro-ciclopenta-[1,3]-dioxol-4-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (0,598 g, 0,79 mmol) en etanol (7,5 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade hidróxido de paladio sobre carbón (10 mg). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra y se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DMC, para proporcionar el compuesto del título. [MH+611].

Producto intermedio N

(R)-[1,3']Bi-pirrolidinilo

N1: (R)-1'-Bencil-[1,3']-bi-pirrolidinilo:

30 Una disolución enfriada con hielo de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (19,11 ml, 0,147 moles) y ácido sulfúrico 6 M (37,2 ml) en tetrahidrofurano (200 ml), se trata gota a gota con (R)-(1)-bencil-3-aminopirrolidina (10 g, 0,057 moles), ácido sulfúrico 6 M (37,2 ml) en tetrahidrofurano (150 ml), y gránulos de borohidruro de sodio (8,62 g, 0,227 moles), de una manera simultánea, asegurándose de que la temperatura permanezca debajo de 10°C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, y se añade agua (10 ml para ayudar a la disolución de los gránulos de hidróxido de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 días, la mezcla se enfría con el uso de un baño de hielo, y se añade agua (500 ml). La disolución se basifica añadiendo gránulos de hidróxido de sodio (pH<10), y luego se filtra a vacío. El filtrado se extrae con dietil-éter y DMC, y las partes orgánicas se combinan y se concentran a vacío. El residuo bruto se sonica en dietil-éter, y se filtra a vacío. El filtrado se reduce a vacío nuevamente, y el producto bruto resultante se disuelve en MeCN (8 ml), y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% MeCN en agua – TFA al 0,1%), para proporcionar el producto del título.

N2: (R)-[1,3']-Bi-pirrolidinilo:

45 Una disolución de (R)-1'-bencil-[1,3']bi-pirrolidinilo (0,517 g, 2,24 mmol) en metanol (25 ml) bajo una atmósfera de argón, se trata con hidróxido de paladio sobre carbón (0,1 g). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno, y se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se filtra a través de Celite™. El filtrado se concentra a vacío para proporcionar el producto del título como un aceite de color naranja oscuro.

Producto intermedio O

(R)-N-pirrolidin-3-il-isonicotinamida:

O1: Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico:

Una disolución enfriada (0°C) y con agitación del éster terc-butílico del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, 5,36 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se trata gota a gota durante 1 minuto con clorhidrato de cloruro de piridin-4-carbonilo (0,935 g, 5,25 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se diluye con EtOAc, y se lava dos veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio seguida por salmuera. La parte orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica mediante recristalización en EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el producto del título. [MH+ 292].

O2: (R)-N-pirrolidin-3-il-isonicotinamida:

Una disolución del éster terc-butílico del ácido (R)-3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (1,38 g, 4,74 mmol) en MeOH (6 ml), se trata con HCl 2 M (5 ml), y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluye con MeOH, y se añade a 12 ml de Resina Dowex (50Wx2-200). Después de 30 minutos, la resina se lava con agua hasta quedar neutra, y luego se lava adicionalmente con MeOH y amoníaco al 2%. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino. [MH+ 192].

Producto intermedio P

15 (R)-pirrolidin-3-il-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico:

Se añade trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) a una disolución enfriada (-10°C) de cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo (0,44 g, 2,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). A esta mezcla turbia se le añade gota a gota, (R)-3-amino-1-N-pirrolidina (0,5 g, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (30 ml) y se lava con agua (5 ml, 2 veces), salmuera, se seca (MgSO₄), y se concentra a vacío. El aceite resultante se disuelve en MeOH (5 ml), y se trata gota a gota con HCl 6 M (1,15 ml). Después de reposar a temperatura ambiente durante 4 días, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se co-evapora con MeOH/EtOAc. El residuo bruto se tritura con EtOAc para proporcionar el compuesto del título. [MH+ 196].

Producto intermedio Q

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

Q1: Éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

Una suspensión de diclorhidrato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio JJ3) (250 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trata con trietilamina (0,188 g, 1,86 mmol), seguida por cloruro de acetoxiacetilo (0,064 g, 0,46 mmol), y luego se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se elimina a vacío y el disolvente se divide entre DMC y HCl 0,1 M. La parte orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío para proporcionar el producto del título.

Q2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida:

A una suspensión de éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (0,2 g, 0,35 mmol) en MeOH (10 ml), se le añade carbonato de potasio (0,098 g, 0,7 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el disolvente se divide entre DMC y agua. La parte orgánica se separa, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío, para proporcionar el producto del título.

40 *Producto intermedio R*

3-isocianato-bencenosulfonamida:

A una disolución con agitación vigorosa de 3-amino-bencenosulfonamida (1 g, 5,8 mmol), en dioxano seco (25 ml), se le añade cloro-formiato de tricloro-metilo (1,72 g, 8,7 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar el producto del título, el cual se utiliza sin purificación adicional.

Producto intermedio S

4-isocianato-bencenosulfonamida:

Este compuesto se prepara de manera análoga al producto intermedio R, reemplazando 3-amino-bencenosulfonamida con 4-amino-bencenosulfonamida.

Producto intermedio T

5 Éster metílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico:

Este compuesto se prepara de manera análoga a {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (producto intermedio K), reemplazando cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico con cloroformiato de metilo.

Producto intermedio UA

10 Éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico

La 3-hidroxibencilamina (200 mg, 1,62 mmol) y hidrogenocarbonato de sodio (273 mg, 3,25 mmol) suspendidos en agua/DMC (4 ml, 1:1), se tratan con cloroformiato de fenilo (0,204 ml, 1,62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con más DMC/agua, y se separa la fase orgánica. La parte orgánica se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 244)

15 *Producto intermedio UB*

Éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico

20 El cloroformiato de fenilo (0,733 ml, 5,84 mmol) se suspende en piridina/DMC (3 ml, 2:1). La disolución se agita a 0°C, y se añade gota a gota 3-aminopiridina (500 mg, 5,31 mmol) disuelta en DMC (1 ml). La mezcla de reacción se deja a 0°C durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se disuelve en acetato de etilo. Esta parte orgánica se lava con HCl 0,1 M, y luego se concentra a vacío, para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 215).

Productos intermedios UC-UE

Estos compuestos, concretamente,

•Éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio UC),

•Éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-(producto intermedio UD),

25 •Éster fenílico del ácido piridin-2-ilmetil-(producto intermedio UE),

se preparan de manera análoga al producto intermedio UB, reemplazando 3-aminopiridina con la amina apropiada.

Producto intermedio VA

3-((R)-3-pirrolidin-3-ilureido)-bencenosulfonamida

VA1: 3-[3-((R)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-ureido]-bencenosulfonamida

30 Una disolución de (R)-N-bencil-3-aminopirrolidina (14,9 g, 0,084 moles) en metanol (100 ml), se añade a una suspensión de éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico (25 g, 0,084 moles). La disolución color naranja pálido resultante se agita a reflujo suave (DrySyn @ 80°C) durante dos horas, luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente, antes de eliminar los componentes volátiles a presión reducida. El jarabe color naranja se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DMC/metanol, 10:1) para dar un sólido espumado color beige.

35

VA2: 3-((R)-3-pirrolidin-3-ilureido)-bencenosulfonamida

40 Una disolución de 3-[3-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-ureido]-bencenosulfonamida (25 g, 0,067 moles) en etanol (250 ml), se purga con nitrógeno, y se añade hidróxido de paladio (2,5 g, 20% en p/p). La suspensión se purga con hidrógeno y se agita bajo una presión positiva de hidrógeno durante 24 horas. La filtración a través de Celite® (material de filtro) y la eliminación del disolvente a presión reducida, da el producto como un sólido ceroso incoloro.

Producto intermedio VB

1-Piridin-3-il-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

VB1:1-((R)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

- 5 Una disolución de éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (1,6 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se trata con (R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (1,9 g, 1,05 equivalentes), y luego se calienta empleando radiación por microondas a 110°C durante 1000 segundos. El disolvente se elimina a vacío, y la purificación del producto bruto mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC seguido por EtOAc y EtOH, proporciona el compuesto del título como un aceite. (MH+ 297).

VB2: 1-Piridin-3-il-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de 1-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea de manera análoga a 3-((R)-3-pirrolidin-3-ilureido)-bencenosulfonamida (etapa VA1).

Producto intermedio VC

1-Piridin-3-il-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

- 15 Este compuesto se prepara a partir del éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio UD), de manera análoga al producto intermedio VA.

Producto intermedio VD

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:

- 20 Este compuesto se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de (N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 7, etapa 3) reemplazando 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol (ejemplo 7, etapa 1) con (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol.

Producto intermedio W

Éster terc-butílico del ácido propionil-carbámico

- 25 El compuesto del título se prepara a partir del éster terc-butílico del ácido propil-carbámico, empleando el procedimiento descrito por Ken-ichi Takana *et al* en Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7,25(s a, 1H), 2,75(q, 2H), 1,50(s, 9H), 1,15(t, 3H).

Producto intermedio X

Bis-(4-metoxi-fenil)-metanona-oxima

- 30 La 4,4'-dimetoxi-benzofenona (25 g, 103 mmol) se suspende en etanol (150 ml) y piridina (30 ml). Se añade clorhidrato de hidroxilamina (21,50 g, 310 mmol), y la mezcla de reacción se somete a reflujo. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía en capa fina después de 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se divide entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene en seguida de la cristalización en acetato de etilo / ciclohexano. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7,70(s, 1H), 7,40 (d de d, 4H), 6,95(d, 2H), 6,85(d, 2H), 3,85(s, 3H), 3,80(s, 3H).
- 35

Producto intermedio Y

C,C-Bis-(4-metoxi-fenil)-metilamina

- 40 La bis-(4-metoxi-fenil)-metanona-oxima (20 g, 77,82 mmol) se suspende en amoníaco .880 (450 ml) y etanol (90 ml). Se añade acetato de amonio (3,00 g, 38,91 mmol), seguido por la adición en porciones de polvo de zinc (25,29 g, 389,10 mmol). Una vez que se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a 50°C. Cuando ha cesado la efervescencia, la mezcla de reacción se somete a reflujo. Se muestra que la reacción está completa mediante CCF después de 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y se añade acetato de etilo (250 ml). La

mezcla de reacción se filtra a través de Celite™, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7,25 (d, 4H), 6,80 (d, 4H), 5,10(s, 1H), 3,75(s, 6H).

Producto intermedio Z

5 Éster 1-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-il-carbámico

Z1: Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-acetil]-pirrolidin-3-il)-carbámico

10 A una disolución del éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (1,5 g, 8,1 mmol) en THF (150 ml), se le añade TEA (2,3 ml, 16,1 mmol), seguida por la adición gota a gota de cloruro de cloroacetilo (0,67 ml, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se trata con TEA (2,3 ml, 16,1 mmol), seguida por 4-piperidinol (4,07 g, 40,3 mmol). Después de agitar a 50°C durante 18 horas, el disolvente se elimina a vacío y la purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. [MH+ 328,19].

Z2: Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[2-[4-(bifeníl-2-ilcarbamoiloxi)-piperidin-1-il]-acetil]-pirrolidin-3-il)-carbámico:

15 El éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-acetil]-pirrolidin-3-il)-carbámico (producto intermedio Z1) (520 mg, 1,6 mmol) y isocianato de 2-bifenilo (930 mg, 2,65 mmol), se disuelven en NMP (2 ml), y se calientan a 70°C durante la noche. Se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua – TFA al 0,1%). Las fracciones que contienen al producto se concentran a vacío para eliminar el acetonitrilo, y la fase acuosa se trata con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrae con DMC, y las partes orgánicas combinadas se concentran a vacío para proporcionar el producto del título. [MH+ 523,24].

20 Z3: Éster 1-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ílico-del ácido bifeníl-2-il-carbámico:

25 Una disolución del éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[2-[4-(bifeníl-2-ilcarbamoiloxi)-piperidin-1-il]-acetil]-pirrolidin-3-il)-carbámico (producto intermedio Z2) (1,17 g, 2,24 mmol) en DMC (10 ml), se trata con TFA (5 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se basicifica añadiendo una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se extrae con DMC. Las partes orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran a vacío, para proporcionar el producto del título. [MH+ 423,20].

Producto intermedio ZA

Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-(2-cloro-9H-purin-6-il)-amina

30 La 2,6-dicloropurina (9,50 g, 50,29 mmol) se disuelve en THF (200 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade diisopropilamina (7,14 g, 55,32 mmol), seguida por C,C-bis-(4-metoxi-fenil)-metilamina (ver preparación de productos intermedios) (12,22 g, 50,29 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 5 días. El disolvente se elimina a vacío y se reemplaza con MeOH (250 ml). El precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz); 8,20(s a, 1H), 7,25(d, 4H), 6,90(d, 4H), 3,75(s, 6H), 3,15(m, 1H), EM (ES+) m/e 396 (MH+).

(1S,4R)-4-(6-([Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino)-2-cloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol

40 La bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-(2-cloro-9H-purin-6-il)-amina (13 g, 32,87 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añaden THF desoxigenado seco (100 ml) y dimetilsulfóxido seco (2 ml), y la suspensión se enfría sobre un baño de hielo. Entonces se añade lentamente hidruro de sodio al 95% (0,79 g, 32,87 mmol), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (4,9 g, 34,5 mmol) y trifetilfosfina (1,36 g, 5,17 mmol) se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF desoxigenado seco (50 ml). Esta disolución se añade a la disolución del anión por medio de una jeringa. Entonces se añade tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (2 g, 1,73 mmol), y la mezcla se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se absorbe en metanol (50 ml) y el precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 9,10(m, 1H), 8,10(m, 1H), 7,30(d, 4H), 6,90(d, 4H), 6,55(d, 1H), 6,20(m, 1H), 5,95(m, 1H), 5,40(m, 1H), 5,30(d, 1H), 4,70(m, 1H), 3,70(s, 6H), 2,90(m, 1H), 1,70(m, 1H), EM (ES+) m/e 478 (MH+).

Éster etílico del éster (1S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico

5 El (1S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol (8,00 g, 16,75 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade piridina seca (80 ml), seguida por diisopropilamina (16 ml). Se añade una cantidad catalítica de 4-dimetil-aminopiridina, seguida por éster etílico del ácido 3-oxi-benzotriazol-1-carboxílico (6,94 g, 33,50 mmol, véase la preparación de productos intermedios). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía en capa fina después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se divide entre acetato de etilo (500 ml) y HCl 2 M (200 ml). La fase orgánica se lava con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DMC / metanol, 50:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7,80(s, 1H), 7,25(d de d, 4H), 6,85(d de d, 4H), 6,65(m, 1H), 6,50(m, 1H), 6,35(m, 1H), 6,15(m, 1H), 5,65(m, 2H), 4,25(q, 2H), 3,80(s, 6H), 3,10(m, 1H), 1,95(m, 1H), 1,35(t, 3H).

[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-[2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il]-amina

15 El éster etílico del éster (1S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (2,00 g, 3,64 mmol), iminodicarboxilato de di-terc-butilo (0,87 g, 4,00 mmol), y trifetilfosfina (0,14 g, 0,55 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF desoxigenado seco (20 ml), seguido por tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,21 g, 0,18 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 3 horas. El disolvente se elimina a vacío y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, iso-hexano / acetato de etilo, 4:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8,20(s, 1H), 7,25(d, 4H), 6,85(d, 4H), 6,60(m, 1H), 6,35(m, 1H), 6,10(m, 1H), 5,80(m, 1H), 5,65(m, 1H), 5,35(m, 1H), 3,80(s, 6H), 3,15(m, 1H), 2,10(m, 1H), 1,55(s, 18H).

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol

25 La [bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-[2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(di-Boc-amino)-ciclopent-2-enil]-9H-purin-6-il]-amina (0,75 g, 1,11 mmol) se disuelve en THF (15 ml). Se añade N-óxido de N-metil-morfolina (0,26 g, 2,22 mmol), seguida por tetróxido de osmio (1,5 ml, 4% en agua). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, DMC / metanol, 50:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7,75(s, 1H), 7,25(m, 4H), 6,85(m, 4H), 6,60(m, 2H), 5,70(m, 1H), 4,70(m, 2H), 4,60(m, 1H), 4,45(m, 1H), 3,80(s, 6H), 3,70(m, 1H), 3,40(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,65(m, 1H), 2,50(m, 1H), 1,55(s, 18H).

Trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol

35 El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (600 mg, 0,84 mmol) se disuelve en DMC (4 ml). Se añade TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,10(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,30(m, 1H), 3,60(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,30(m, 1H). EM (ES+) m/e 285 (MH⁺).

40 Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

45 El trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio para la preparación del ejemplo 1) (20 mg, 39 μmol) y DIPEA (25 mg, 190 μmol), se colocan en un matraz con THF seco (1 ml). Se añade cloruro de propionilo (3,6 mg, 39 μmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 3 horas. El disolvente se elimina a vacío y se obtiene el compuesto del título, el cual se puede purificar mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,10(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,00(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20(t, 3H), EM (ES+) m/e 341 (MH⁺).

Producto intermedio ZB

50 Éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico:

Una disolución de piridina (2 ml) en DMC (10 ml) se trata con cloroformiato de fenilo (1,83 g, 11,7 mmol). A esta disolución se le añade 3-aminopiridina (1,0 g, 10,6 mmol) en DMC (8 ml) que da como resultado una exoterma de

20°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentra a vacío. El residuo se divide entre EtOAc y agua y la parte orgánica se separa. Esta parte orgánica se lava con agua, una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (MH+ 215,13)

5 *Producto intermedio ZC*

Éster fenílico del ácido piridin-2-ilmetil-carbámico

El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico, sustituyendo la C-piridin-2-il-metilamina por 3-aminopiridina.

Producto intermedio ZD

10 Éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico

El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico, sustituyendo el 3-amino-metil-fenol por 3-aminopiridina.

Producto intermedio ZE

Éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-carbámico

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico, sustituyendo la 4-amino-bencenosulfonamida por 3-aminopiridina.

Producto intermedio ZF

Éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico, sustituyendo la 3-amino-bencenosulfonamida por 3-aminopiridina.

Producto intermedio ZG

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]-3-hidroxi-propionamida

ZG1: 3-terc-butoxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

25 El compuesto del título se prepara como se describe para la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 181, etapa 1), reemplazando ácido (R)-2-benciloxi-propiónico con ácido 3-terc-butoxi-propiónico.

ZG2: 3-terc-butoxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J7), sustituyendo la 3-terc-butoxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio ZG1) por la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida.

35 ZG3: Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-(3-terc-butoxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (ejemplo 181, etapa 3), sustituyendo la 3-terc-butoxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio ZG2) por la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 181, etapa 2).

ZG4: 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]-3-

hidroxi-propionamida

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), sustituyendo el éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3-terc-butoxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-carbámico (producto intermedio ZG3) por el éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-carbámico (ejemplo 181, etapa 3).

Producto intermedio ZH

10 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG), sustituyendo el 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol (preparado como se describe por Schelkun, R.M. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(16), páginas 2447-2452) por la 2,2-difenil-etilamina.

15 *Producto intermedio ZI*

2-amino-1,1-bis-(4-cloro-fenil)-etanol

20 El compuesto del título se prepara mediante la combinación de 4,4'-diclorobenzofenona (5 g, 20 mmol) y yoduro de zinc (480 mg, 1,49 mmol) en DMC (100 ml). Se añade cianuro de trimetilsililo (2,17 g, 21,9 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se lava con agua (100 ml), y se seca sobre sulfato de magnesio, antes de filtrar y de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en THF seco (40 ml). Se añade borano 1,0 M en THF (40 ml), y la reacción se agita a reflujo durante 24 horas. Después de enfriarse, se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, y el residuo se absorbe en metanol (100 ml). Se añade ácido clorhídrico concentrado, y la reacción se somete a reflujo durante 2 horas adicionales, antes de eliminar una vez más los componentes volátiles a presión reducida, para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

25

Producto intermedio ZJ

Éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil]-metílico del ácido acético

El compuesto del título se prepara de manera análoga al producto intermedio J6, a partir del producto intermedio J5, reemplazando el cloruro de propionilo con cloruro de acetoxiacetilo.

30 *Producto intermedio ZK*

Éster ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

35 El éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil]-metílico del ácido acético (producto intermedio ZJ; 1 equivalente) y 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol (1,1 equivalentes; preparado como se describe por Schelkun, R.M. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(16), páginas 2447-2452) se combinan en THF seco, y se tratan con DIPEA (1,2 equivalentes), y se agitan a 50°C durante la noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y se lava consecutivamente con agua (2 veces) y salmuera, antes de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra y se elimina los componentes volátiles a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

40 *Producto intermedio ZL*

Éster ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZK), sustituyendo el 2-amino-1,1-bis-(4-cloro-fenil)-etanol (producto intermedio ZI) por el 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol.

Producto intermedio ZM

Éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

5 El compuesto del título se prepara mediante la combinación del éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (1 equivalente) y (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (1 equivalente) en DMC con TEA (1,1 equivalentes), y agitando durante la noche. La reacción se diluye con diclorometano, y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 0,1 M, agua y salmuera, antes de secar sobre sulfato de magnesio. La filtración y eliminación de los componentes volátiles a presión reducida, proporcionan el compuesto del título.

*Producto intermedio ZN*10 Éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZM), sustituyendo el 4-((S)-2-amino-3-hidroxi-propil)-fenol por el (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol.

15 *Producto intermedio ZO*N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

ZO1: éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-((R)-3-terc-butoxi-carbonil-amino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético

20 Una suspensión del éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZL; 1 equivalente) y (3R)-(+)-3-(Boc-amino)-pirrolidina (4 equivalentes) en acetonitrilo, se trata con una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y luego se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160°C. Después de 1 hora, el disolvente se elimina a vacío; la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización proporciona el compuesto del título.

ZO2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

30 Una disolución de éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-((R)-3-terc-butoxi-carbonil-amino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZO1) en MeOH (~ 0,5 M), se trata con un volumen igual de HCl 4 M en dioxano, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización, para proporcionar el compuesto del título.

*Producto intermedio ZP*35 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

ZP1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-hidrazino-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 168, etapa 2), sustituyendo el éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1) por la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 168, etapa 1).

ZP2: 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

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster etílico del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 168, etapa 3), mediante la reacción de la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZP1) y nitro-malonaldehído de sodio (preparado como

se describe por Fanta P.E. Org. Syntheses, Coll. Volumen 4 (1963), páginas 844-845).

ZP3: 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

5 El compuesto del título se prepara disolviendo la 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 (producto intermedio ZP2) en metanol (~ 1,0 M), añadiendo una mezcla de 2:1 en peso de carbón activado y cloruro férrico, y un exceso de hidrazina monohidratada, y agitando la mezcla resultante a 65°C durante cuatro horas. La filtración a través de Celite™, la eliminación de los componentes volátiles a presión reducida, y la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización, proporcionan el compuesto del título.

10 *Producto intermedio ZQ*

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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 (producto intermedio ZP), sustituyendo el éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZK) por el éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1).

Producto intermedio ZR

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

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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 (producto intermedio ZP), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J) por el éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1).

25 *Producto intermedio ZS*

Éster metílico del 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-carboxílico

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster etílico del ácido 1-[6-([bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino)-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil]-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 168, etapa 3), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZP1) por la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-([Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 168, etapa 2).

Producto intermedio ZT

35 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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 (producto intermedio ZP), sustituyendo el éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio ZM) por el éster ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1).

Producto intermedio ZU

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

45 ZU1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

- 5 El compuesto del título se prepara disolviendo el éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio Q1) en N-metil-2-pirrolidinona, seguido por carbonato de potasio (5 equivalentes) y 4-nitro-1H-imidazol (10 equivalentes). La mezcla se calienta mediante irradiación por microondas a 150°C durante dos horas, luego se diluye con acetato de etilo, y se lava consecutivamente con agua (2 veces) y salmuera, antes de secar sobre sulfato de magnesio. La filtración, la eliminación de los componentes volátiles a presión reducida, y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida / cristalización proporcionan el compuesto del título.

ZU2: $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4\text{-amino-imidazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

- 10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4\text{-amino-pirazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZP3), sustituyendo la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4\text{-nitro-imidazol-1-il})-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU1) por la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4\text{-nitro-pirazol-1-il})-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZP2).

15 *Producto intermedio ZV*

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

- 20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4\text{-amino-imidazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) sustituyendo el éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4\text{-hidroxi-fenil})-etilamino]-2\text{-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio ZK) por el éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio Q1) en el etapa ZU1.

Producto intermedio ZW

- 25 $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3\text{-amino-[1,2,4]-triazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

- 30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4\text{-amino-imidazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) a partir del éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio Q1), sustituyendo el 3-nitro-1H-[1,2,4]-triazol por el 4-nitro-1H-imidazol en el etapa ZU1.

Producto intermedio ZX

- 25 $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3\text{-amino-[1,2,4]-triazol-1-il})-6-[2,2-bis-(4\text{-hidroxi-fenil})-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

- 35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4\text{-amino-imidazol-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) sustituyendo el éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4\text{-hidroxi-fenil})-etilamino]-2\text{-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio ZK) por el éster $\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}\}$ -metílico del ácido acético (producto intermedio Q1), y el 3-nitro-1H-[1,2,4]triazol por el 4-nitro-1H-imidazol en el etapa ZU1.

Producto intermedio ZY

- 40 *Etílida del ácido* $(2S,3S,4R,5R)-5-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico}$

El compuesto del título se prepara como se describe en el documento WO 9602553.

Ejemplo 1

- 45 Trifluoroacetato de $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3\text{-amino-pirrolidin-1-il})-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -2-hidroxi-acetamida

Etapa 1: 2-benciloxi- $N-\{(1S,2R,3S,4R)-4-[2\text{-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}\}$ -

acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J) reemplazando cloruro de propionilo con cloruro de benciloxi-acetilo.

5 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

Una disolución 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 de 1:1) se trata 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 por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 200°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 30 minutos. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%).

15 Etapa 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

Una disolución 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 carbón (0,05 g, al 20% p/p de carbón). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 30 horas, y entonces se filtra a través de Celite™. El filtrado se concentra a vacío, y la purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. (MH+ 573,4)

Ejemplo 2

25 N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

A una disolución con agitación 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-hidroxi-acetamida (ejemplo 1) (1,1 g, 2 mmol) en NMP (2 ml) y MeOH (10 ml), se le añade gota a gota cloruro de fenilo (0,47 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se trata con 3-hidroxibencilamina (0,55 g, 4,45 mmol), y se agita durante 2 horas adicionales a 80°C. La purificación del producto mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 722,31)

Ejemplo 3

35 Éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 2 reemplazando 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 con el éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L). (MH+ 783,3).

Ejemplo 4

Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

Una disolución que comprende 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 (ejemplo 1) (0,5 g, 0,87 mmol) y éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB) (0,198 g, 0,87 mmol) en NMP (1 ml) se agita a 100°C durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%). (MH+ 707,65).

Ejemplo 5

Clorhidrato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 4 reemplazando éster fenílico del ácido piridin-3-il carbámico (producto intermedio ZB) con el éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico (documento EP 365484). (MH+ 707,65).

Ejemplo 6

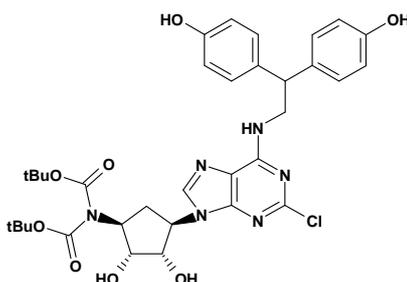
Clorhidrato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 4 reemplazando éster fenílico del ácido piridin-3-il carbámico (producto intermedio ZB) con el éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-carbámico (documento JP 2002 283758). (MH+ 771,60).

Ejemplo 7

- 15 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

Etapa 1:



- 20 Una mezcla de reacción que comprende (1S,2R,3S,5R)-3-(Di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio J4) (3,00 g, 5,95 mmol) y 4,4'-(2-amino-etilideno)-bis-fenol (preparada según la preparación de R.M.Schelkun *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452.) (1,5 g, 6,54 mmol) en THF seco (20 ml), se trata con DIPEA (1,2 ml, 7,14 mmol), y se agita a 50°C durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se divide entre DMC y HCl 2 M. La parte orgánica se separa, se seca (Mg SO₄) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol

- 25 Una disolución del ejemplo 7, etapa 1 (3,45 g, 5,80 mmol) en metanol (7 ml), se trata con HCl 4 M en dioxano (3 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se divide entre una disolución saturada de bicarbonato de sodio y DMC. La parte orgánica se separa, se seca (MgSO₄), y se concentra a vacío, para proporcionar el compuesto del título.

- 30 Etapa 3: Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida:

- 35 Una mezcla que comprende (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (1,03 g, 1,93 mmol) y carbonato de potasio (1,34 g, 9,65 mmol) en DMF (5 ml), se trata con cloruro de acetoxiacetilo (0,499 g, 4,63 mmol) y TEA (0,78 g, 7,72 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en metanol y KOH 5 M. La mezcla resultante se filtra para eliminar el carbonato de potasio no disuelto, y luego se concentra a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC de preparación eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 5 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 555,42).

Etapa 4: Clorhidrato de éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico

Una mezcla que comprende trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (475 mg, 0,71 mmol), éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (0,529 g, 2,84 mmol), y yoduro de sodio (106 mg, 0,71 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml), se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 30 minutos. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%).

Etapa 5: Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (etapa 2).

Etapa 6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

Una disolución que comprende clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (15 mg, 0,02 mmol) y éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico (preparado según el método de McDonnell M.E. *et al* Biiorganic and Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 531-534) (6 mg, 0,026 mmol) en MeOH (0,5 ml), se trata con TEA (33 µl, 0,23 mmol), y luego se calienta a 100°C durante 30 minutos. La purificación del producto bruto mediante HPLC de preparación eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 10 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 803,46).

Ejemplos 8 a 10

Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (MH+ 803,46) (ejemplo 8),

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (MH+ 803,45) (ejemplo 9), y

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (MH+ 739,36) (ejemplo 10),

se preparan de manera análoga al ejemplo 6, reemplazando éster fenílico del ácido (2-hidroxi-bencil)-carbámico con el éster fenílico del ácido (2-sulfamoil-bencil)-carbámico, el éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-bencil)-carbámico, y el éster fenílico del ácido piridin-2-ilmetil-carbámico, respectivamente. Estos ésteres fenílicos del ácido carbámico se preparan según el método de McDonnell M.E. *et al*. Biiorganic and Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 531-534.

Ejemplo 11

Trifluoroacetato de éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Etapa 1: Éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Una disolución del éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L) (0,2 g, 0,31 mmol) en NMP/THF (3 ml de una mezcla de 1:2) se trata con TEA (0,05 g, 0,46 mmol), seguida por éster fenílico del ácido clorofórmico (0,053 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se trata con 2-amino-metil-piridina (0,076 g, 0,62 mmol). La mezcla se calienta hasta 50°C durante la noche, y entonces el disolvente se elimina a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el producto en acetonitrilo que posteriormente se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC (3 veces). Las partes orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 783,3).

Etapa 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea

Una disolución del éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (0,13 g, 166 µmol) en etanol (9 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, se trata con paladio (al 10% sobre carbón) (44 mg). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno, y se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se filtra a través de Celite™. El filtrado se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 649,89)

Etapa 3: Trifluoroacetato de éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Una disolución de la 1-[(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-piridin-2-ilmetil-urea (17 mg, 26 µmol) en THF (1 ml), se trata con TEA (5 mg, 50 µmol), seguida por cloro-formiato de metilo (2,7 mg, 29 µmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y la purificación de la mezcla del producto bruto mediante CL-EM de preparación proporciona el compuesto del título. (MH+ 707,49).

Ejemplo 12

Éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico

Etapa 1: Éster metílico del ácido 9-[(1R,4S)-4-(terc-butoxi-carbonil-propionilamino)-ciclopent-2-enil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico:

Este compuesto se prepara de manera análoga a la Di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina (producto intermedio J3) reemplazando imino-dicarboxilato de diterc-butilo con el éster terc-butílico del ácido propionil-carbámico.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(terc-butoxi-carbonil-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

A una suspensión con agitación que comprende éster metílico del ácido 9-[(1R,4S)-4-(terc-butoxi-carbonil-propionilamino)-ciclopent-2-enil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (6,6 g, 10,82 mmol), metan-sulfonamida (1,03 g, 10,82 mmol), y AD-mezcla-α (16,23 g) en terbutanol (40 ml) y agua (40 ml), se le añade tetróxido de osmio (3 ml de una disolución al 4% en agua). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 36 horas. La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua, y la parte orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El producto del título se precipita a partir de metanol. Se deriva producto adicional a partir del licor madre mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC : metanol (25:1).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-amino-etil-carbamoil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico

Una disolución que comprende el éster metílico del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(terc-butoxi-carbonil-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (3,00 g, 4,66 mmol) en etilen-diamina (5 ml, 75 mmol), se calienta a 90°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la etilen-diamina se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con agua (100%), seguida por MeOH (100%), proporciona el compuesto del título.

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico

A una suspensión del éster terc-butílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-amino-etil-carbamoil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico (2,5 g, 4,05 mmol) en alcohol isopropílico (10 ml), se le añade la (3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio C) (151 ml de una disolución de 10 mg/ml en DMC, 5,56 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC/MeOH (25:1 aumentando hasta 15:1). El sólido resultante se purifica adicionalmente disolviendo en DMC y lavando la disolución con agua, secando (MgSO₄) y concentrando a vacío, para proporcionar el producto del título. (MH+ 820,7).

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de éster metílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico

Etapa 1: Diclorhidrato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-ciclopentano-1,2-diol (ejemplo 7, etapa 2), reemplazando clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida con el éster terc-butílico del ácido (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico (ejemplo 12).

Etapa 2:Trifluoroacetato de éster metílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico

10 Una mezcla que comprende el diclorhidrato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (20 mg, 25 µmol), y TEA (12,7 mg, 125 µmol) en THF (2 ml), se trata con cloro-formiato de metilo (6,0 mg, 63 µmol) y se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y la purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. (MH+ 778,6).

Ejemplo 14Trifluoroacetato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

20 Etapa 1: Trifluoroacetato de éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil]-metílico del ácido acético

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 13 reemplazando cloroformiato de metilo con cloruro de acetoxiacetilo.

Etapa 2: Trifluoroacetato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

25 Una disolución del trifluoroacetato del éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil]-metílico del ácido acético (0,015 g, 16 µmol) en metanol (1 ml), se trata con carbonato de potasio (0,01 g, 10 µmol), y la mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y la purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. (MH+ 778,6).

Ejemplo 15N-((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)-2-hidroxi-acetamida

35 La N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio Q) (60 mg, 0,11 mmol) y 1,3-di(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B) (91 mg, 0,46 mmol) en dimetilsulfóxido seco (0,2 ml), se agitan a 100°C durante 2 horas. La purificación de la mezcla resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 20 al 70% de acetonitrilo) proporciona el producto, el cual se trata con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se pasa a través de la columna de fase inversa C-18 nuevamente. La columna se lava primero con agua, seguida por MeOH (con amoníaco al 1%), para eluir el producto que se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 685,2).

Ejemplo 16N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 15) reemplazando 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B) con clorhidrato de 1-(R)-pirrolidin-3-il-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-urea (producto intermedio A). (MH+ 388,8).

Ejemplo 17

Trifluoroacetato del ácido 4-[(R)-3-(3-[(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)-ureido)-pirrolidin-1-carbonil]-benzoico

5 Etapa 1: Trifluoroacetato de 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 El compuesto del título se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2) reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la 1,3-di(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B).

Etapa 2: Trifluoroacetato del ácido 4-[(R)-3-(3-[(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)-ureido)-pirrolidin-1-carbonil]-benzoico

15 Una disolución del trifluoroacetato de 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 (etapa 1) (0,02 g, 29 µmol), y DIPEA (0,0075 g, 58 µmol) en NMP (0,2 ml), se trata con una disolución de cloruro de tereftaloilo (0,006 g, 14,5 µmol) en NMP (0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 831,6).

Ejemplo 18

Trifluoroacetato de N-[(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]-6-morfolin-4-il-nicotinamida

Etapa 1: Trifluoroacetato de éster terc-butílico del 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:

25 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 (producto intermedio J) (2,5 g, 4,80 mmol) y (3R)-(+)-(3-Boc-amino)-pirrolidina (2,5 g, 13,6 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml), se calienta a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua – TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título.

30 Etapa 2: 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

35 El trifluoroacetato del éster terc-butílico del 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 (3,22 g, 4,80 mmol) se disuelve en HCl 1,25 M en MeOH (60 ml, 75 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en un volumen mínimo de EtOH/disolución saturada de carbonato de sodio, y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua) para proporcionar el producto del título.

Etapa 3: Trifluoroacetato de N-[(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]-6-morfolin-4-il-nicotinamida

40 Una disolución 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 (22,8 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml), se trata con TEA (7,3 mg, 0,072 mmol), y entonces se añade a cloruro de 6-morfolino-nicotinoilo (8,2 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agita, y entonces se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 761,4).

Ejemplo 19

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Una suspensión 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 (ejemplo 18, etapa 2) (0,12 mg, 230 µmol) y hidrogenocarbonato de sodio (27 mg, 253 µm) en dimetilsulfóxido (300 µl), se trata con clorocarbonato de fenilo (36 mg, 230 µmol), y luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se añade a la 2-picolil-amina (4,1 mg, 38 µm) y se agita a 80°C durante 5 horas. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 705,4).

Ejemplo 20

10 Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Etapa 1: ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

15 Una mezcla que comprende N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida (producto intermedio M) (0,24 g, 394 µm) y CDI (0,275 g, 1,7 mmol) en DMC seco (6 ml), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución resultante se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC al 100%, cambiando hasta MeOH al 5% en DMC, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El aceite consiste en el producto intermedio de imidazol-urea, junto con cantidades variables del isocianato e imidazol correspondientes, los cuales son igualmente adecuados como precursores para ureas.

20 Etapa 2: Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

25 La piridil-metilamina (4,3 mg, 40 µmol) se trata con una disolución de la ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg, 40 µmol) en DMC (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata con TFA (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentra a vacío, y el producto bruto resultante se purifica mediante CL-EM de preparación dirigida a la masa, eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA, para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 705,4).

Ejemplo 21

30 Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 20 reemplazando 4-piridilmetilamina con la 3-hidroxibencilamina. (MH+720,4).

Ejemplo 22

35 Clorhidrato de N-((R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida

Etapa 1: Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

40 Una mezcla de reacción que comprende el éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-terc-butílico del ácido propionil-carbámico (producto intermedio G) (2,00 g, 4,35 mmol) y 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol (preparada mediante el procedimiento de R.M.Schelkun *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452.) (1,19 g, 5,20 mmol) en THF seco (40 ml), se trata con DIPEA (0,67 g, 5,20 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se elimina a vacío y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 20 al 70% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%).

Etapa 2: 2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-mino-5-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (ejemplo 7, etapa 2).

Etapa 3: Trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

5 Este compuesto se prepara de manera análoga al clorhidrato de éster terc-butílico del ácido ((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-hidroxi-acetilamino)-ciclopentil]-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (ejemplo 7, etapa 4).

Etapa 4: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

10 Una disolución del Trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (0,4 g, 0,57 mmol) en DMC (5 ml) y TFA (2,5 ml), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: Clorhidrato de N-((R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolino-4-il-nicotinamida

15 Una suspensión de la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (20 mg, 33 µmol) en THF seco, se trata con NMP (0,5 ml), seguida por TEA (13,4 mg, 0,13 mmol) y cloruro de 6-morfolino-nicotinoilo (8,3 mg, 37 µmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces el disolvente se elimina a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 793,4)

20 Ejemplo 23

Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Etapa 1: Éster fenílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

25 Una mezcla que comprende la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapa 4) (50 mg, 83 µmol) y carbonato de potasio (46 mg, 332 µm) en NMP (1 ml), se trata con cloroformiato de fenilo, y se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Esta mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 2: Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

35 Una mezcla que comprende el éster fenílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (12 mg, 16 µm) y 2-(amino-metil)-piridina (5,4 mg, 50 µm) en NMP (0,5 ml), se calienta a 100°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 737,5).

Ejemplo 24

Clorhidrato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-(3-hidroxi-bencil)-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 23) reemplazando 2-(amino-metil)-piridina con la amina apropiada. (MH+ 752,5).

Ejemplo 25

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida:

45 Una disolución del 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 (0,2 g, 0,28 mmol) en THF seco (10 ml), se trata con TEA

(113 mg, 1,12 mmol), seguida por 3-isocianato-piridina (38 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 10 al 50% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto. El producto se purifica adicionalmente disolviendo en MeOH y el tratamiento con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se pasa a través de un pre-lavado (400 ml de MeOH seguidos por 400 ml de agua) eluyendo con amoníaco 880 al 0,5% : agua (100 ml), seguido por agua (400 ml), y finalmente MeOH, para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 693,4).

Ejemplo 26

Clorhidrato de éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Etapa 1: Trifluoroacetato de éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S, 4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Una disolución que comprende el éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L) (0,1 g, 0,15 mmol), 3-isocianato de piridina (0,02 g, 0,17 mmol), y TEA (0,017 g, 0,17 mmol) en THF (2 ml), se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). Las fracciones se recogen y el MeCN se elimina a vacío. La parte acuosa restante se basicifica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío, para proporcionar el producto del título. EM (ES+) m/e 769 (MH⁺).

Etapa 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

A una disolución del trifluoroacetato de éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (etapa 1) (35 mg, 46 μmol) en etanol (1 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera positiva de hidrógeno durante la noche, después de cuyo tiempo, la mezcla se filtra a través de Celite y el catalizador se lava con etanol. Las partes orgánicas se combinan y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ES+) m/e 635 (MH⁺).

Etapa 3: Clorhidrato de éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 11 reemplazando 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea con la 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R, 4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea. (MH+ 693,5).

Ejemplo 27

Clorhidrato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Una suspensión de la 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 (ejemplo 18, etapa 2) (20 mg, 0,035 mmol) y 3-isocianato-bencenosulfonamida (producto intermedio S) (17,7 mg, 0,095 mmol) en THF (1 ml) y DMF (1 ml), se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%) proporciona el compuesto del título. (MH+ 769,5)

Ejemplo 28

Clorhidrato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 27 con el isocianato apropiado. (MH+ 769,5).

Ejemplo 29

1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea

Etapa 1: Éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico.

- 5 Una disolución del éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L) (0,2 g, 0,31 mmol) en NMP/THF (3 ml de una mezcla de 1:2) se trata con TEA (0,05 g, 0,46 mmol), seguida por éster fenílico del ácido clorofórmico (0,053 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se trata con 2-amino-metil-piridina (0,076 g, 0,62 mmol). La mezcla se calienta a 50°C durante la noche, y entonces el disolvente se elimina a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el producto en acetonitrilo que posteriormente se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC (3 veces). Las partes orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 783,3).

- 15 Etapa 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea

- 20 Una disolución del éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (0,13 g, 166 μm) en etanol (9 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, se trata con paladio (al 10% sobre carbón) (44 mg). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se filtra a través de Celite™. El filtrado se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 649,89).

Ejemplos 30-32

Estos compuestos, concretamente,

- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida (MH+ 691,5) (ejemplo 30),

- 25 trifluoroacetato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (MH+ 717,5) (ejemplo 31), y

trifluoroacetato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (MH+ 731,5) (ejemplo 32),

- 30 se preparan de manera análoga al (ejemplo 11), reemplazando cloroformiato de metilo con el cloruro de ácido apropiado.

Ejemplo 33N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(N'-ciano-N''-piridin-3-ilmetil-guanidino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

- 35 Etapa 1: Etilamida del ácido (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-ciano-2-fenil-isoureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentanocarboxílico

- 40 Una disolución de la 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 (ejemplo 18, etapa 2) (50 mg) y cianocarbodiimidato de difenilo (21 mg) en DMC seco (2 ml), se trata con TEA (13 μl), y luego se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se divide entre EtOAc y agua. La parte orgánica se separa, se seca (Na₂SO₂) y se concentra a vacío para proporcionar el producto bruto que se purifica mediante HPLC de preparación para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 715).

Etapa 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(N'-ciano-N''-piridin-3-ilmetil-guanidino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

- 45 Una mezcla que comprende la etilamida del ácido 1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-ciano-2-fenil-isoureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentanocarboxílico (80 mg, 0,11 mmol) y 2-(amino-metil)-piridina (35 μl, 0,33 mmol) en etanol absoluto (1 ml), se procesa utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 100°C durante 2500 segundos, seguido por 120°C durante 1

hora. El disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante HPLC de preparación. Las fracciones se combinan, se tratan con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se extraen con acetato de etilo (3 veces). Las partes orgánicas se secan (Na₂SO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 729).

5 Ejemplo 34

Éster metílico del ácido ((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)-carbámico

Este compuesto se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de éster terc-butílico del 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 (ejemplo 18, etapa 1), reemplazando N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J) con el éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio T), y reemplazando (3R)-(+)-(3-Boc-amino)-pirrolidina con la 1,3-di(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B). (MH+ 685,2).

Ejemplo 35

15 Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-fenil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 27 reemplazando 3-isocianato-bencenosulfonamida (producto intermedio S) con isocianato de fenilo. (MH+ 690,9)

Ejemplo 36

20 Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-(3-((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)-ureido)-pirrolidin-1-carbonil]-benzoico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 17, reemplazando cloruro de tereftaloilo con benzoato de metil-4-cloro-carbonilo. Se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 20 al 100% de acetonitrilo), para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 845,58).

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

Una suspensión de la 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 (ejemplo 18, etapa 2) (20 mg, 38 μm) y hidrogenocarbonato de sodio (4,5 mg, 42 μm) en dimetilsulfóxido (300 μl), se trata con cloroformiato de fenilo (36 mg, 230 μmol), y luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se añade a la 3-picolil-amina (4,1 mg, 38 μmol), y se agita a 80°C durante 5 horas. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 705,4).

Ejemplo 38

Trifluoroacetato de éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Una disolución que comprende el éster bencílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L) (0,1 g, 0,15 mmol), 3-isocianato de piridina (0,02 g, 0,17 mmol), y TEA (0,017 g, 0,17 mmol) en THF (2 ml), se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). Las fracciones se recogen y el MeCN se elimina a vacío. La parte acuosa restante se basifica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el producto del título. (MH+ 769,5).

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Etapa 1: ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

5 Una mezcla que comprende la N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]-dioxol-4-il)-propionamida (producto intermedio M) (0,24 g, 394 µmol) y CDI (0,275 g, 1,7 mmol) en DMC seco (6 ml), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución resultante se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC al 100%, cambiando hasta MeOH al 5% en DMC, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El aceite consiste en el producto intermedio
10 de imidazol-urea junto con cantidades variables del isocianato e imidazol correspondientes, los cuales son igualmente adecuados como precursores para ureas.

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

15 El 3-aminofenol (4,3 mg, 40 µmol) se trata con una disolución de la ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg, 40 µmol) en DMC (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se trata con TFA (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentra a vacío, y el producto bruto resultante se purifica mediante CL-EM de preparación dirigida a la masa, eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA para proporcionar el
20 compuesto del título. (MH+ 706,4).

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-(4-acetilamino-bencen-sulfonil-amino)-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

25 La 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 (ejemplo 18, etapa 2) (23 mg, 40 µmol) se trata con una disolución de cloruro de 4-acetamido-bencen-sulfonilo (9,5 mg, 0,039 mmol) en NMP (0,5 ml), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante CL-EM de preparación proporciona el compuesto del título. (MH+ 768,50).

Ejemplo 41

30 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Una mezcla que comprende la 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 (ejemplo 18, etapa 2) (30 mg, 0,053 mmol) y yodhidrato de 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-tiol (24 mg, 0,106 mmol) en etanol absoluto (2 ml), se trata con 4-dimetil-aminopiridina (cantidad catalítica) y TEA (29 µl, 0,212 mmol). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 150°C durante 4000 segundos. El disolvente se
35 elimina a vacío y la purificación del producto bruto mediante HPLC de preparación (del 30 al 95% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el compuesto del título. (MH+ 639,63).

Ejemplo 42

40 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[N'-[1-ciclohexil-metiliden]-hidrazino]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

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

La N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J) (1,0 g, 1,91 mmol) y hidrazina monohidratada (12 ml) se agitan durante 72 horas, y entonces se añade alcohol isopropílico (10 ml). El disolvente se elimina a vacío y el residuo es agua (10 ml), y se agita durante 12
45 horas. El sólido fino obtenido se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío, para proporcionar el producto. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo) (MH+ 517).

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

A una disolución de N-{4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (etapa 1) (0,1 g, 0,19 mmol) en metanol seco (5 ml), se le añade ciclohexanocarboxaldehído (0,026 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y la purificación mediante cromatografía en capa fina de preparación proporciona el compuesto del título. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 611,45).

Ejemplo 43

Clorhidrato de 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propil-amino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

Una disolución de la 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (ejemplo 26, etapa 2) (17 mg, 26 mmol) en dicloro-etano (1 ml), se trata con propanaldehído (1,5 mg, 26 mmol), y se coloca bajo una atmósfera de argón. Se añade triacetoxi-borohidruro de sodio (10 mg, 51 μmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apaga con NaOH 2 M (5 gotas), y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 20 al 100% de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 677,14).

Ejemplo 44

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-amino-2-(N'-[1-ciclohexil-metiliden]-hidrazino)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 42, reemplazando N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J) con el trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio ZA). (MH+ 431,33).

Ejemplo 45

Clorhidrato de piridin-3-il-amida del ácido (R)-3-(3-((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)-ureido)-pirrolidin-1-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 23, reemplazando éster fenílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico con el trifluoroacetato de 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 (ejemplo 17, etapa 1), y reemplazando (amino-metil)-piridina con el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB). (MH+ 803,8).

Ejemplos 46-47

Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3,3-dimetil-ureido)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 791,6) (ejemplo 46), y trifluoroacetato de éster [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida del ácido acético (ejemplo 47) se preparan de manera análoga al ejemplo 13, reemplazando cloro-formiato de metilo, ya sea con cloruro de dimetil-carbamilo ó cloruro de acetoxiacetilo, respectivamente.

Ejemplo 48

(2-metan-sulfonil-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

Etapa 1: Éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

El clorhidrato de éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (preparado empleando el procedimiento descrito en la solicitud internacional de patente WO 2001/94368) (35 g, 85,3 mmol) se coloca en un matraz bajo una atmósfera de argón. Se añaden CHCl₃ seco (300 ml) y N,O-bis-(trimetil-silil)-acetamida (61 ml), y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, y se elimina cualquier elemento volátil a vacío. Al aceite resultante se le añade MeOH (300 ml). El sólido blanco resultante se filtra y se

lava con MeOH (200 ml, 2 veces), y entonces se seca en un horno a vacío, para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((1R,4S)-4-hidroxi-ciclopent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico

5 Al éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (5 g, 13,4 mmol) bajo una atmósfera de argón, se le añaden THF desoxigenado seco (100 ml) y dimetilsulfóxido seco (2 ml). Entonces se añade hidruro de sodio al 95% (0,32 g, 13,4 mmol), y la disolución se agita a 40°C. Por separado, al (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (1,89 g, 13,4 mmol), trifenilfosfina (0,53 g, 2,0 mmol), y tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0,69 g, 0,67 mmol), se les añade THF desoxigenado seco (20 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta disolución se añade a la disolución del anión por medio de una jeringa, y la mezcla resultante se agita entonces a 80°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, se añade metanol, y el sólido se filtra. El filtrado se concentra a vacío y el compuesto del título se obtiene mediante precipitación a partir de DMC/hexano. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,15(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 6,20(m, 1H), 5,95(m, 1H), 5,50(m, 2H), 4,75(m, 2H), 4,55(m, 1H), 4,10(m, 2H), 3,90(s, 2H), 3,80(s, 1H), 2,9(m, 1H), 1,75(m, 1H).

15 Etapa 3: Éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((1R,4S)-4-etoxi-carbonilo-ciclopent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico

20 El éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((1R,4S)-4-hidroxi-ciclopent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico (2,80 g, 6,14 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF seco (30 ml), seguido por piridina seca (0,97 g, 12,3 mmol). Se añade lentamente cloroformiato de etilo (2,66 g, 24,6 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 3 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se divide entre DMC (200 ml) y HCl 1 M (200 ml, 2 veces). La fase orgánica se lava con agua (100 ml, 2 veces) y salmuera (100 ml, 2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, MeOH al 4% en DMC). EM (ES+) m/e 528,3 (MH⁺).

25 Etapa 4: Éster metílico del ácido 9-((1R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-ciclopent-2-enil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

30 El éster metílico del ácido 6-(2,2-difenil-etilamino)-9-((1R,4S)-4-etoxicarbonilo-ciclopent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico (2,2 g, 4,2 mmol) se disuelve en THF desoxigenado. La disolución resultante se agita bajo una atmósfera de argón, a temperatura ambiente. Se añaden imino-dicarboxilato de di-terc-butilo (0,9 g, 4,2 mmol), trifenilfosfina (0,16 g, 0,63 mmol), y TEA (0,42 g, 4,2 mmol), seguidos por tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0,22 g, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agita entonces a 45°C durante 4 horas, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se añade metanol, y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se concentra a vacío. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía en columna (sílice, éter al 80% en hexano) para proporcionar el compuesto del título, EM (ES+) m/e 536,4 (MH⁺).

35 Etapa 5: Éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 9-((1R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-ciclopent-2-enil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico, empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio JJ2). EM (ES+) m/e 689,4 (MH⁺).

Etapa 6: Éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

45 El éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (0,5 g, 0,73 mmol) se disuelve en dioxano y se agita bajo una atmósfera de argón. Se añade HCl 4 M en dioxano (3,68 ml, 14,5 mmol), y la disolución resultante se agita durante 20 horas, y luego se concentra a vacío. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía en columna ultrarrápida (IsoluteTM C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua). EM (ES+) m/e 489,3 (MH⁺).

Etapa 7: Éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionil-amino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

50 El clorhidrato de éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (200 mg, 0,36 mmol) se disuelve en THF (5 ml). Se añade diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,9 mmol), y la disolución se agita durante 10 minutos. Se añade cloruro de propionilo (33 mg, 0,36 mmol), y la mezcla

de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apaga con metanol, y el compuesto del título se obtiene mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua). EM (ES+) m/e 545,3 (MH⁺).

5 Etapa 8: (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

10 El éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (62 mg, 1,0 mmol) se disuelve en etilen-diamina (3,4 ml, 51 mmol), y la disolución se agita a 105°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua). EM (ES+) m/e 573,4 (MH⁺).

Etapa 9: (2-metan-sulfonil-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

15 Una disolución de la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (0,01 g, 0,017 mmol) en cloroformo (1 ml) se trata con cloruro de mesilo (1 ml de una disolución de 3 mg/ml en cloroformo) y TEA (0,003 ml). Después de agitar a 5°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluye con DMC y se extrae con HCl 1 M. La parte orgánica se aísla y se concentra a vacío para proporcionar el producto del título. (MH+ 651,5).

Ejemplos 49-55

Estos compuestos,

20 trifluoroacetato de {2-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 722,4) (ejemplo 49),

trifluoroacetato de {2-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 717,5) (ejemplo 50),

25 trifluoroacetato de éster etílico del ácido [3-(2-([9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxil]-amino)-etil)-ureido]-acético (MH+ 702,5) (ejemplo 51),

trifluoroacetato de [2-(3-etil-ureido)-etil]-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 644,5) (ejemplo 52),

trifluoroacetato de {2-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 722,5) (ejemplo 53),

30 trifluoroacetato de {2-[3-(4-ciano-fenil)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+ 717,5) (ejemplo 54), y

trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-[3-(2-([9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxil]-amino)-etil)-ureido]-benzoico (MH+ 750,4) (ejemplo 55),

35 se preparan de manera análoga al ejemplo 48, reemplazando cloruro de mesilo (etapa 9) con el isocianato apropiado.

Ejemplo 56

Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

40 La 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 (ejemplo 18, etapa 2) (0,023 g, 40 μmol) se trata con una disolución de isocianato de 4-fenoxifenilo (0,0078 g, 39 μmol) en NMP (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se lleva a cabo la purificación empleando CL-EM de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 782,5).

Ejemplos 57-90

Estos compuestos, concretamente,

- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(2-fenoxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 782,5) (ejemplo 57),
- 5 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(4-trifluorometil-bencen-sulfonil-amino)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 779,4) (ejemplo 58),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 780,5) (ejemplo 59),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-((E)-2-fenil-etenosulfonilamino)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 737,5) (ejemplo 60),
- 10 trifluoroacetato de éster etílico del ácido (3-((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)-ureido)-acético (MH+ 700,5) (ejemplo 61),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (MH+ 639,5) (ejemplo 62),
- 15 trifluoroacetato de N-((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)-propionamida (MH+ 627,5) (ejemplo 63),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-(3,3-dimetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 642,5) (ejemplo 64),
- trifluoroacetato de N-((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)-benzamida (MH+ 689,5) (ejemplo 65),
- 20 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-isopropil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 656,5) (ejemplo 66),
- Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-etil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 642,5) (ejemplo 67),
- 25 trifluoroacetato de éster bencílico del 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 (MH+ 705,3) (ejemplo 68), y
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-hidroxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 745,6) (ejemplo 69),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 748,5) (ejemplo 70),
- 30 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido benzo-[1,2,5]-tiadiazol-5-carboxílico (MH+ 733,4) (ejemplo 71),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido quinoxalin-6-carboxílico (MH+ 727,5) (ejemplo 72),
- 35 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 762,5) (ejemplo 73),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(4-ciano-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 715,5) (ejemplo 74),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 4-(4-cloro-bencen-sulfonil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico (MH+ 870,5) (ejemplo 75),
- 40 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 3-cloro-4-(propan-2-sulfonil)-tiofen-2-carboxílico (MH+ 821,4) (ejemplo 76),

- trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 774,4) (ejemplo 77),
- trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-metil-sulfanil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 736,4) (ejemplo 78),
- 5 trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-metil-sulfanil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 736,4) (ejemplo 79),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (MH+ 727,5) (ejemplo 80),
- 10 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido benzo-[1,2,5]-tiadiazol-4-carboxílico (MH+ 733,4) (ejemplo 81),
- trifluoroacetato de diéster metílico del ácido 5-(3-((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)-ureido)-isoftálico (MH+ 806,5) (ejemplo 82),
- trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetilamino]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 742,5) (ejemplo 83),
- 15 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido piridin-2-carboxílico (MH+ 676,5) (ejemplo 84),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (MH+ 785,5) (ejemplo 85),
- 20 trifluoroacetato de éster bencílico del ácido 3-((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)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico (MH+816,6) (ejemplo 86),
- trifluoroacetato de N-((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)-4-dipropil-sulfamoil-benzamida (MH+ 838,4) (ejemplo 87),
- trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-carboxílico (MH+ 828,4) (ejemplo 88),
- 25 trifluoroacetato de N-((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)-nicotinamida (MH+ 676,4) (ejemplo 89),
- trifluoroacetato de N-((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)-isonicotinamida (MH+ 676,3) (ejemplo 90),
- 30 se preparan de manera análoga al trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 56), reemplazando isocianato de 4-fenoxifenilo con el isocianato apropiado o el cloruro de ácido. Las reacciones que utilizan cloruros de ácido también tienen un exceso de TEA agregada.

Ejemplos 91-92

- 35 Estos compuestos, concretamente,
- clorhidrato de N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(1-etil-propil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (MH 566,4+) (ejemplo 91), y
- clorhidrato de N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(3,3-dimetil-butil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (MH+ 580,5) (ejemplo 92),
- 40 se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con (R)-N-pirrolidin-3-il-isonicotinamida (producto intermedio O), y reemplazando 2-benciloxi-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-acetamida con el compuesto de partida apropiado. La preparación de los compuestos de partida se describe en la presente o bien pueden

prepararse a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la 2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2).

5 Ejemplo 93

Clorhidrato de {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(1-etil-propil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga a la 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)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 15) reemplazando N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio Q) con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(1-etil-propil-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida [preparada a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la (2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2), y reemplazando 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B) con la (R)-pirrolidin-3-il-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (producto intermedio P). (MH+ 570,4).

Ejemplo 94

Trifluoroacetato de {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (producto intermedio K), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la (R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amina. (MH+ 687,5)

Ejemplo 95

Trifluoroacetato de {2-[3-(2-di-isopropil-amino-etil)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

A una disolución que comprende la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (25 mg, 0,04 mmol) (ejemplo 48, etapa 8) en tolueno (0,8 ml) y alcohol isopropílico (0,4 ml), se le añade (2-di-isopropil-amino-etil)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (10 mg, 0,04 mmol) en DMC (0,44 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante la noche, y entonces el disolvente se elimina a vacío. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. (MH+ 372,3).

Ejemplos 96-98

Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 661,6) (ejemplo 96),

trifluoroacetato de éster terc-butílico del 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 (MH+ 661,6) (ejemplo 97), y

trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (R)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (MH+ 671,5) (ejemplo 98),

se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la amina apropiada.

Ejemplo 99

(2-Propionilamino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

5 Etapa 1: (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico:

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 48, etapa 8), reemplazando éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico con el éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-di-terc-butoxi-carbonil-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 48, etapa 5).

Etapa 2: Clorhidrato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara a partir del clorhidrato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico, de manera análoga al (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-ciclopentano-1,2-diol (ejemplo 7, etapa 2).

Etapa 3: (2-propionilamino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 48, etapa 7), reemplazando clorhidrato de éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico con el clorhidrato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico. (MH+ 629,5).

Ejemplo 100

25 Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-amino-etilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la etilen-diamina. (MH+545,4).

Ejemplo 101

Trifluoroacetato de (2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

35 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil-carbamoil)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil-carbamoil)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico (ejemplo 12), reemplazando (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio C) con la (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (producto intermedio H).

Etapa 2: Diclorhidrato de (2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

45 Una disolución del éster terc-butílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil-carbamoil)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (76,7 mg, 81 µmol) en MeOH (0,5 ml) se trata con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se elimina a vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se utiliza bruto en la siguiente etapa.

Etapa 3: Trifluoroacetato de (2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 48, etapa 7), reemplazando clorhidrato de éster metílico del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico con el diclorhidrato de (2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico. (MH+ 451,8).

10 Ejemplos 102-104

Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido {1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (MH+ 685,6) (ejemplo 102),

15 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(1-bencil-piperidin-4-il-amino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 675,5) (ejemplo 103), y

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[1,4]diazepan-1-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+585,5) (ejemplo 104),

20 se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la amina apropiada.

Ejemplos 105-106

Estos compuestos, concretamente,

25 trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(ciclobutan-carbonil-amino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (MH+ 697,3) (ejemplo 105), y

trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (S)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(ciclobutan-carbonil-amino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (MH+697,3) (ejemplo 106),

30 se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (producto intermedio K), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la amina apropiada.

Ejemplo 107

35 Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-amina. (MH+ 331,7).

Ejemplo 108

45 Éster bencilico del ácido 4-[3-(2-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carbonil]-amino)-etil]-ureido]-piperidin-1-carboxílico

5 A una disolución de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 48, etapa 8) (0,1 g, 174 mmol) en cloroformo (5 ml), se le añade 4-isocianato-Z-piperidina (0,045 g, 0,174 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se añade metanol para apagar cualquier isocianato residual. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar el compuesto del título. (MH+833,5).

Ejemplo 109

Trifluoroacetato de {2-[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

10 Este compuesto se prepara de manera análoga al éster bencílico del ácido 4-[3-(2-[[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carbonil]-amino]-etil)-ureido]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 108), reemplazando 4-isocianato-Z-piperidina con el 4-isocianato-5-metil-3-fenil-isoxazol. (MH+773,5).

Ejemplos 110-112

Estos compuestos, concretamente,

15 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 599,5) (ejemplo 110),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-metilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 585,4) (ejemplo 111), y

trifluoroacetato del ácido (4-{2-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il-amino]-etil}-imidazol-1-il)-acético (MH+ 654,3) (ejemplo 112),

20 se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la amina apropiada.

25 Ejemplo 113

Trifluoroacetato de (2-{3-[1-(4-metoxi-fenil-carbamoyl)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

Etapa 1: [2-(3-piperidin-4-il-ureido)-etil]-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

30 Una disolución del éster bencílico del ácido 4-[3-(2-[[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carbonil]-amino]-etil)-ureido]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 108) (0,145 g, 0,174 mmol) en metanol (1 ml) bajo una atmósfera de argón, se trata con hidróxido de paladio sobre carbón (0,054 g, 20% en p/p de carbón). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 72 horas y entonces se filtra. El filtrado se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde.

35 Etapa 2: Trifluoroacetato de (2-{3-[1-(4-metoxi-fenil-carbamoyl)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al éster bencílico del ácido 4-[3-(2-[[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carbonil]-amino]-etil)-ureido]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 108), reemplazando (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico con la [2-(3-piperidin-4-il-ureido)-etil]-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico, y reemplazando 4-isocianato-Z-piperidina con el 1-isocianato-4-metoxi-benceno. (MH+848,6).

Ejemplos 114-115

45 Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de (2-{3-[1-(4-ciano-fenil-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (MH+843,6) (ejemplo 114), y

5 trifluoroacetato de éster etílico del ácido ((4-[3-(2-[[9-((1R,2S,3R, 4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxil]-amino)-etil]-ureido]-piperidin-1-carboxil)-amino)-acético (MH+ 828,6) (ejemplo 115),

se preparan de manera análoga al ejemplo 113, reemplazando 1-isocianato-4-metoxi-benceno con el isocianato apropiado.

Ejemplo 116

10 Trifluoroacetato de [2-(3-{1-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il-carbamoil]-piperidin-4-il}-ureido)-etil]-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de (2-{3-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il-carbamoil)-piperidin-4-il]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S, 3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (ejemplo 101), reemplazando (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico con el producto intermedio I. (MH+514,9).

Ejemplos 117-125

Estos compuestos, concretamente,

20 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-bis-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 659,4) (ejemplo 117),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-fluoro-fenil)-2-fenil-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 617,4) (ejemplo 118),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(1-etil-propil-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 489,3) (ejemplo 119),

25 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(9H-fluoren-9-il-metil)-amino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 597,4) (ejemplo 120),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 553,4) (ejemplo 121),

30 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(naftalen-1-il-metil)-amino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 559,4) (ejemplo 122),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-amino]-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 610,3) (ejemplo 123),

trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(3,3-dimetil-butyl-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 503,4) (ejemplo 124), y

35 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 602,3) (ejemplo 125),

se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina, y reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con el compuesto de partida apropiado. La preparación de los compuestos de partida se describen en la presente, o bien se pueden preparar a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la 2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2).

45 **Ejemplo 126**

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil-amino)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

5 La 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 (ejemplo 18, etapa 2) (0,023 g, 40 μ mol) se trata con una disolución de cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazol-sulfonilo (0,0104 g, 39 μ mol) en NMP (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se lleva a cabo la purificación empleando CL-EM de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA, para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 789,4).

Ejemplos 127-132

Estos compuestos, concretamente,

10 trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-fenil-isoxazol-4-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 771,5) (ejemplo 127),

trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-carboxílico (MH+ 758,4) (ejemplo 128),

15 trifluoroacetato de éster bencílico del ácido 4-((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)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico (MH+ 816,6) (ejemplo 129),

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 771,5) (ejemplo 130),

trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (MH+ 749,4) (ejemplo 131), y

20 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 1-metil-1H-benzotriazol-5-carboxílico (MH+ 730,5) (ejemplo 132),

se preparan de manera análoga al ejemplo 126, reemplazando cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazol-sulfonilo con el isocianato ó cloruro de ácido apropiado. Las reacciones que utilizan cloruros de ácido también tienen TEA agregada.

25 Ejemplo 133

Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-formamida

Etapa 1: Trifluoroacetato de éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S, 4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

30 Una disolución que comprende el éster bencílico del ácido ((1S,2R, 3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio L) (0,1 g, 0,15 mmol), 3-isocianato de piridina (0,02 g, 0,17 mmol), y TEA (0,017 g, 0,17 mmol) en THF (2 ml), se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (IsoluteTM C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). Las fracciones se recogen y el MeCN se elimina a vacío. La parte acuosa restante se basifica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con DMC. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío, para proporcionar el producto del título. EM (ES+) m/e 769 (MH⁺).

Etapa 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

40 A una disolución del Trifluoroacetato de éster bencílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (35 mg, 46 μ mol) en etanol (1 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera positiva de hidrógeno durante la noche, después de cuyo tiempo, la mezcla se filtra a través de Celite, y el catalizador se lava con etanol. Las partes orgánicas se combinan y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (ES+) m/e 635 (MH⁺).

Etapa 3: Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-

purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-formamida

5 El anhídrido acético (1,9 mg, 19 mmol) y el ácido fórmico (1,4 mg, 30 mmol) se agitan juntos durante 30 minutos, y entonces se añaden a una disolución de 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (11 mg, 17 μ m) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%) proporciona el compuesto del título. (MH+ 663,5)

Ejemplo 134

10 Trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxílico

Etapa 1: ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

15 Una mezcla que comprende N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida (producto intermedio M) (0,24 g, 394 μ m) y CDI (0,275 g, 1,7 mmol) en DMC seco (6 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución resultante se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con DMC al 100%, cambiando hasta MeOH al 5% en DMC, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. El aceite consiste en el producto intermedio de imidazol-urea junto con cantidades variables del isocianato e imidazol correspondientes, los cuales son igualmente adecuados como precursores para ureas.

20 Etapa 2: Trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxílico:

25 La dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina (4,6 mg, 40 μ mol) se trata con una disolución de la ((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)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg, 40 μ mol) en DMC (1 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se trata con TFA (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el producto bruto resultante se purifica mediante CL-EM de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 71,5)

Ejemplo 135

30 Trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido 4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-carboxílico

35 Este compuesto se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 134), reemplazando dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina con la amina apropiada. (MH+ 697,4).

Ejemplos 136-155

Estos compuestos, concretamente,

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-metil-propenil)-ciclopropil-metil]-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 555,6) (ejemplo 136),

40 trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1R,2R)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 593,5) (ejemplo 137),

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentil-amino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 593,5) (ejemplo 138),

45 trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-bicyclo-pentil-2-il-amino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 555,6) (ejemplo 139),

trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-

- purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 578,5) (ejemplo 140),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 578,5) (ejemplo 141),
- 5 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 530,5) (ejemplo 142),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etilamino]-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 620,5) (ejemplo 143),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-((S)-2-fenil-1-pirrolidin-1-il-metil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 606,5) (ejemplo 144),
- 10 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 579,5) (ejemplo 145),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-3-metil-butyl-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 519,5) (ejemplo 146),
- 15 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-3-metil-sulfanil-propil-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 537,5) (ejemplo 147),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-bencil-2-hidroxi-etilamino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 553,5) (ejemplo 148),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-((1S,2S)-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 569,5) (ejemplo 149),
- 20 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxi-bencil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 569,5) (ejemplo 150),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(S)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il-metil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 543,5) (ejemplo 151),
- 25 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(S)-2-hidroxi-1-(1H-indol-3-il-metil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 592,4) (ejemplo 152),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-bencil-2-metoxi-etilamino)-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 567,4) (ejemplo 153),
- trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(S)-1-(4-benciloxi-bencil)-2-hidroxi-etilamino]-2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 659,4) (ejemplo 154), y
- 30 trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-metil-sulfanil-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (MH+ 615) (ejemplo 155),
- se preparan de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina, y reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-acetamida con el compuesto de partida apropiado. La preparación de los compuestos de partida se describen en la presente, o bien se pueden preparar a partir del éster terc-butílico [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]- del ácido propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2).

40 Ejemplo 156

Clorhidrato de N-((R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil]-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2),

reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con la (R)-N-pirrolidin-3-il-isonicotinamida (producto intermedio O), y reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida {preparada a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2)}. (MH+ 736,5).

Ejemplo 157

10 Clorhidrato de ((R)-1-[6-[2,2-bis-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

15 Se prepara de manera análoga al ejemplo 93, reemplazando N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(1-etil-propil-amino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida [preparada a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2)]. (MH+ 740,5).

Ejemplo 158

Clorhidrato de N-((R)-1-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida

20 Una mezcla que comprende la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapa 4) (20 mg, 33 µmol) en THF (0,5 ml) y NMP (0,5 ml) se trata con TEA (13 mg, 0,13 mmol), seguida por clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (16 mg, 83 µmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se elimina a vacío y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 708,4).

Ejemplo 159

Clorhidrato de ((R)-1-[6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-benzotriazol-5-carboxílico

30 Este compuesto se prepara de manera análoga al clorhidrato de N-((R)-1-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida (ejemplo 158), reemplazando clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo con el cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonilo. (MH+ 762,4).

Ejemplos 160-162

Estos compuestos, concretamente,

35 clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 737,5) (ejemplo 160),

clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 737,2) (ejemplo 161),

40 clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-4-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (MH+ 740,5) (ejemplo 162),

se preparan de manera análoga al clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 23), reemplazando 2-(amino-metil)-piridina con la amina apropiada.

Ejemplo 163

45 Clorhidrato de 2-amino-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida

Una disolución de la 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (ejemplo 26, etapa 2) (17 mg, 26 μ mol) en THF (1 ml) se trata con éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido terc-butoxi-carbonil-amino-acético (9 mg, 29 μ m), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La disolución resultante se trata con HCl 1,25 M en EtOH (1 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : HCl (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 691,99).

Ejemplo 164

Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-((R)-2-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[(R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-benciloxi-acetamida (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), y reemplazando (3R)-3-aminopirrolidina con el (R)-[1,3']-bipirrolidinilo (producto intermedio N). (MH+ 625,4).

Ejemplo 165

Trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etilamino}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Una disolución de trifluoroacetato de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-amino-etilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 100) (27 mg, 37 μ mol) en alcohol isopropílico (0,5 ml) se trata con (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio C) (1,1 ml de una disolución de 10 mg/ml en DMC, 40 μ mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 días, el disolvente se elimina a vacío, y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18, eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo), proporciona el compuesto del título. (MH+ 748,6).

Ejemplo 166

Trifluoroacetato de éster 1-((R)-3-((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)-ureido)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-il-carbámico

Este compuesto se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 134), reemplazando dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina con el producto intermedio Z. (MH+2 510,62).

Ejemplo 167

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(2-metil-5-fenil-furan-3-il)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al (ejemplo 126), reemplazando cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazol-sulfonilo con el 3-isocianato-2-metil-5-fenil-furano, y cambiando el disolvente hasta THF. (MH+ 770,48).

Ejemplo 168

Éster etílico del ácido 1-[6-amino-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapa 1: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

A una disolución de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J7) (2,6 g, 7,22 mmol) en THF seco (26 ml), se le añade C,C-Bis-(4-metoxi-fenil)-metilamina (producto intermedio Y) (3,5 g, 14,44 mmol). La mezcla se calienta a 50°C durante 12 horas, y luego se concentra a vacío. El

residuo se disuelve en cloroformo y se lava en secuencia con HCl 1,5 N, agua, y una disolución acuosa saturada de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, (malla 60-120), eluyendo con metanol al 2% en cloroformo, para proporcionar el producto del título.

5 CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+567).

Etapa 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-hidrazino-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

Una mezcla que comprende N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (1,6 g, 2,82 mmol), y hidrazina monohidratada (14 ml), se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Entonces se añade alcohol isopropílico (10 ml), y el disolvente se decanta, para proporcionar una mezcla gomosa. Se disuelve en agua (10 ml) y se agita durante 12 horas. El sólido fino obtenido se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío, para proporcionar el producto del título, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 563).

15 Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:

A una disolución de N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-hidrazino-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (0,1 g, 0,177 mmol) en alcohol etílico seco (5 ml), se le añade éster etílico del ácido 2-formil-3-oxo-propiónico (sintetizado a partir del 3,3-dietoxi-propionato de etilo, como se describe en: Bertz S.H., Dabbagh G. y Cotte P.; J. Org. Chem. (1982) 47, páginas 2216-2217) (0,033 g, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas, y luego se concentra a vacío. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, (malla 60-120) eluyendo con metanol al 3% en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 671).

Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-[6-amino-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:

25 Una disolución enfriada (0°C) del éster etílico del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,149 mmol) en DMC seco (4 ml) se trata gota a gota con TFA (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y luego se concentra a vacío. El residuo es co-evapora con cloroformo tres veces para eliminar el exceso de TFA, y la purificación del residuo mediante HPLC de preparación proporciona el compuesto del título.

30 CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 445,3).

Ejemplo 169

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico

35 Este compuesto se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio JJ4), reemplazando cloruro de propionilo con cloruro de isoxazol-5-carbonilo. (MH+ 560,28).

Ejemplo 170

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-amino-2-(4-quinolin-4-il-pirazol-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

40 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 168, reemplazando éster etílico del ácido 2-formil-3-oxo-propiónico con el 2-(4-quinolil)-malonaldehído. (MH+ 500,3).

Ejemplo 171

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

45 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 42, reemplazando ciclohexanocarboxaldehído con el 2-piridinil-propanodiol. La reacción se lleva a cabo en etanol. (MH+ 630,40).

Ejemplo 172

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

5 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 42, reemplazando ciclohexanocarboxaldehído con el 4-piridinil-propanodiol. La reacción se lleva a cabo en etanol. (MH+ 630,41).

Ejemplo 173

Metilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

10 Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

15 Este compuesto se prepara de manera análoga al éster etílico del ácido 1-[6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 168, etapa 3), reemplazando N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida con la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-hidrazino-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida.

Etapa 2: Metilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

20 Una mezcla del éster etílico del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,07 g, 0,112 mmol) y una disolución acuosa de metilamina al 40% (3 ml) se calienta a 65°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y la purificación del residuo bruto mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 4% en cloroformo, proporciona el compuesto del título.

CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 610,41)

Ejemplo 174

25 Metilamida del ácido 1-[6-amino-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapa 1: Metilamida del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:

30 Una mezcla del éster etílico del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 168, etapa 3) (0,2 g, 0,298 mmol) y una disolución acuosa de metilamina al 40% (5 ml) se calienta a 65°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y la purificación del residuo bruto mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 3% en cloroformo, proporciona el compuesto del título. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): 656 (MH+).

35 Etapa 2: Metilamida del ácido 1-[6-amino-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

40 Una disolución enfriada (0°C) de metilamida del ácido 1-[6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,08 g, 0,122 mmol) en DMC seco (4 ml) se trata lentamente con TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y luego se concentra a vacío. El residuo se co-evapora con cloroformo tres veces para eliminar el exceso de TFA, y la purificación del producto bruto mediante HPLC de preparación proporciona el compuesto del título. CL-EM (ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo): (MH+ 430,28).

Ejemplo 175

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida:

45 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 23 reemplazando éster fenílico del ácido {(R)-1-[6-[2,2-

bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico con el clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 7, etapa 5), y reemplazando 2-(amino-metil)-piridina con el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB). (MH+ 725,32).

5 Ejemplo 176

Trifluoroacetato de éster bencílico del ácido 4-[(R)-3-(3-[(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)-ureido]-pirrolidin-1-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster bencílico del ácido 4-[3-(2-[[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carbonil]-amino]-etil)-ureido]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 108), reemplazando (2-amino-etil)-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico con el Trifluoroacetato de 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 (ejemplo 17, etapa 1). (MH+ 943,4).

15 Ejemplo 177

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-[(S)-1-bencil-pirrolidin-3-il]-metilamino]-6-[2-(4-fluoro-fenil)-2-fenil-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

20 Este compuesto se prepara de manera análoga al 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 (ejemplo 1, etapa 2), reemplazando (3R)-3-(Boc-amino)-pirrolidina con la ((S)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-metilamina, y reemplazando 2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-acetamida con el 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 [preparado a partir del éster terc-butílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionil-carbámico (producto intermedio G) y la amina apropiada, empleando un procedimiento análogo al de la (2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-cloro-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 22, etapas 1 y 2)]. (MH+ 693,5).

Ejemplo 178

Trifluoroacetato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-[3-(4-benciloxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

30 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 126, reemplazando cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazol-sulfonilo con el 1-benciloxi-4-isocianato-benceno. (MH+ 796,49).

Ejemplos 179-180

Estos compuestos, concretamente,

35 trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (MH+ 677,5) (ejemplo 179), y

trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (MH+ 683,4) (ejemplo 180),

40 se preparan de manera análoga al trifluoroacetato de ((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)-amida del ácido (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 134), reemplazando dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina con la amina apropiada.

Ejemplo 181

(R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-propionamida

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

45 El compuesto del título se prepara disolviendo el ácido (R)-2-benciloxi-propiónico (1 equivalente) en DMC con 1,3-

5 diciclohexil-carbodi-imida (1 equivalente) y una cantidad catalítica de 4-dimetil-aminopiridina, agitando durante cinco minutos, y luego añadiendo el (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio J5; 1-equivalente) en DMC. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se determina que está completa; el disolvente se elimina a presión reducida, y el compuesto del título se purifica mediante cromatografía en columna / cristalización.

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

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J7), sustituyendo la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida del ácido acético por la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

15 Una suspensión de la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (1 equivalente) y (3R)-(+)-3-(Boc-amino)-pirrolidina (4 equivalentes) en acetonitrilo, se trata con una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y luego se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160°C. Después de 1 hora, el disolvente se elimina a vacío; la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización proporciona el compuesto del título.

20 Etapa 4: (R)-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-propionamida

25 Una disolución del éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico en MeOH (aproximadamente 0,5 M) se trata con un volumen igual de HCl 4 M en dioxano, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, y se lleva a cabo la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida.

30 Una disolución que comprende la (R)-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-propionamida (1 equivalente) y éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB) (1 equivalente) en NMP, se agita a 100°C durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización.

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

35 A una disolución con agitación de la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida en etanol, se le añaden 10 equivalentes de formiato de amonio y el 20% molar de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla se agita a 80°C durante cinco horas, se deja enfriar, y se filtra a través de Celite™. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona el compuesto del título.

40 **Ejemplo 182**

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

Etapa 1: éster (S)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-etílico del ácido acético

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga al producto intermedio J6, a partir del producto intermedio J5, reemplazando el cloruro de propionilo con el éster (S)-1-cloro-carbonil-etílico del ácido acético.

Etapa 2: éster (S)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-etílico del ácido acético

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J7), sustituyendo el éster (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil]-etilico del ácido acético (ejemplo 182, etapa 1) por la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida.

- 5 Etapa 3: éster (S)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-terc-butoxi-carbonil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-etilico del ácido acético.

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga al éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (ejemplo 181, etapa 3), sustituyendo el éster (S)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-etilico del ácido acético (ejemplo 182, etapa 2) por la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 2).

Etapa 4: (S)-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-propionamida

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), sustituyendo el éster (S)-1-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-terc-butoxi-carbonil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil)-etilico del ácido acético (ejemplo 182, etapa 3) por el éster
20 terc-butílico del ácido ((R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-benciloxi-propionilamino)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (ejemplo 181, etapa 3).

Etapa 5: (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-propionamida.

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la (S)-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-propionamida (ejemplo 182, etapa 4) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 183

30 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida

35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 184

40 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida

45 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), y el ácido piridin-2-ilmetil-carbámico (producto intermedio ZC) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 185

50 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), y el éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico (producto intermedio ZD) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 186

10 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), y el éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio ZE) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 187

20 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4), y el éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio ZF) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 188

30 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZH) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 189

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZH) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 190

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZH) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 191

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZH) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 192

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-(2-hidroxi-2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

Etapa 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

Una disolución que comprende: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZO; 1 equivalente) y éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB; 1 equivalente) en NMP, se agita a 100°C durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización.

Etapa 2: N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-(2-hidroxi-2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

A una disolución con agitación de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida en etanol, se le añaden 10 equivalentes de formiato de amonio y el 20% molar de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla se agita a 80°C durante cinco horas, se deja enfriar, y se filtra a través de Celite™. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 193

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-6-(2-hidroxi-2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-(2-hidroxi-2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 192), sustituyendo el éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico (producto intermedio ZD) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 194

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo el éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico (producto intermedio ZD) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 195

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-[(S)-1-hidroxi-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo el éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}-metílico del ácido acético (producto intermedio ZN) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 196

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{2-[(R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-6-[(S)-1-hidroxi-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{6-[(S)-1-hidroxi-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 195), sustituyendo el éster fenílico del ácido (3-hidroxi-bencil)-carbámico (producto intermedio ZD) por el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (producto intermedio ZB).

Ejemplo 197

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(3-piridin-3-il-ureido)-pirazol-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la 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 (producto intermedio ZP) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 198

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirazol-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la 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 (producto intermedio ZP) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 199

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la 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 (producto intermedio ZP) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 200

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la 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 (producto intermedio ZP) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 201

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la 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 (producto intermedio ZP) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 202

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[4-(3-piridin-3-il-ureido)-pirazol-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZQ) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 203

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[4-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirazol-1-il]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-il]-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZQ) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 204

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZQ) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 205

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{4-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZQ) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 206

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{4-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

- 5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZQ) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 207

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

- 15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio ZR) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 208N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

- 20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio ZR) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 2093-hidroxi-bencilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

- 30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la metilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 173), sustituyendo la 3-hidroxi-bencilamina por la metilamina.

Ejemplo 210(piridin-2-il-metil)-amida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la metilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 173), sustituyendo la C-piridin-2-il-metilamina por la metilamina.

Ejemplo 211(piridin-2-il-metil)-amida del 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-carboxílico

- 40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la metilamida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 173), sustituyendo el éster etílico del 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-carboxílico (producto intermedio ZS) por el éster etílico del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 173, etapa 1), y la C-piridin-2-il-metilamina por la metilamina.

Ejemplo 212

3-hidroxi-bencilamida del 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-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (piridin-2-il-metil)-amida del 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-carboxílico (ejemplo 211), sustituyendo la 3-hidroxibencilamina por la C-piridin-2-il-metilamina.

Ejemplo 213(3-sulfamoil-fenil)-amida del 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-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (piridin-2-il-metil)-amida del 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-carboxílico (ejemplo 211), sustituyendo la 3-amino-bencenosulfonamida por la C-piridin-2-il-metilamina.

Ejemplo 214(4-sulfamoil-fenil)-amida del 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-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (piridin-2-il-metil)-amida del 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-carboxílico (ejemplo 211), sustituyendo la 4-amino-bencenosulfonamida por la C-piridin-2-il-metilamina.

Ejemplo 215

20 N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[2-[4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirazol-1-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

25 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZT) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 216N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-2-[4-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirazol-1-il]-purin-9-il)-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZT) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 217N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(3-piridin-3-il-ureido)-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

45 **Ejemplo 218**

N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 21910 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 220N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[4-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 22125 N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[4-(3-piridin-3-il-ureido)-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZV) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 22235 N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[4-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZV) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 223N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-imidazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-

dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZV) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 224

5 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{4-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-imidazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZV) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 225

15 N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[3-(3-piridin-3-il-ureido)-[1,2,4]triazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 226

N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-[1,2,4]triazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

25 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 227

30 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 228

40 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 229

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il)}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 230N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[3-(3-piridin-3-il-ureido)-[1,2,4]triazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (ejemplo 181, etapa 5), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZX) por la (R)-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-propionamida (ejemplo 181, etapa 4).

Ejemplo 231N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-[3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-[1,2,4]triazol-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

20 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 184), sustituyendo la N-((1S,2R,3S, 4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZX) por la 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)-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 232N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il)}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la N-((1S,2R,3S, 4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZX) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 233N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il)}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 187), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZX) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 234N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-2-{3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il)}-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-

5 (4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 186), sustituyendo la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZX) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

Ejemplo 235

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

10 Etapa 1: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida

El compuesto del título se prepara disolviendo de la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J) en una mezcla de 2:1 de acetona y 2,2-dimetoxi-propano, con una cantidad catalítica de ácido toluen-4-sulfónico, y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

15 Etapa 2: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida

20 El compuesto del título se prepara añadiendo la N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida (ejemplo 235, etapa 1) a una disolución previamente mezclada de hidruro de sodio (al 60% en aceite) y 2-(4-cloro-fenil)-etanol (1 equivalente) en THF seco. La reacción se agita a 50°C durante 48 horas, antes de apagar el hidruro de sodio residual con un exceso de cloruro de amonio acuoso. La mezcla de reacción se divide entonces entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se lava consecutivamente con agua y salmuera, antes de secar sobre sulfato de magnesio. La filtración y eliminación de los componentes volátiles a presión reducida, proporciona el producto bruto; la purificación mediante cromatografía en columna / cristalización proporciona el compuesto del título.

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

30 El compuesto del título se prepara disolviendo la N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il)-propionamida (ejemplo 235, etapa 2) en THF, añadiendo un volumen igual de ácido clorhídrico 1,0 M, y agitando a temperatura ambiente durante 48 horas, antes de diluir con agua, y de extraer en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y los componentes volátiles se eliminan a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 236

Éster metílico del ácido 4-{3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-prop-2-inil}-ciclohexan-carboxílico

35 El compuesto del título se prepara combinando la N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J), éster metílico del ácido 4-prop-2-inil-ciclohexan-carboxílico (preparado como se describe por Rieger J.M., Brown M.L., Sullivan G.W., Linden J. y Macdonald T.L.; J. Med. Chem. (2001), 44, 531-539), yoduro de cobre (I), trifenilfosfina, y dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en una mezcla de 2:1 de TEA / dimetil-formamida, y calentando mediante irradiación por microondas durante 3600 segundos a 120°C. La purificación mediante cromatografía en columna proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 237

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

45 Etapa 1: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la 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 (producto intermedio ZP), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-

carboxílico (producto intermedio ZY) por el éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1) en el etapa ZP1.

Etapa 2: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (ejemplo 237, etapa 1) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

10 **Ejemplo 238**

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-imidazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

Etapa 1: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZU), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (producto intermedio ZY) por el éster {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}-metílico del ácido acético (producto intermedio Q1) en etapa ZU1.

- 20 Etapa 2: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{4-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-imidazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-amino-imidazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (ejemplo 238, etapa 1) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

- 25

Ejemplo 239

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 30 Etapa 1: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-amino-[1,2,4]-triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (producto intermedio ZW), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (producto intermedio ZY) por el {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil-carbamoil}-éster metílico del ácido acético (producto intermedio Q1).

- 35

Etapa 2: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-{3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-[1,2,4]triazol-1-il}-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

- 40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a la N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-3-hidroxi-propionamida (ejemplo 185), sustituyendo la etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (ejemplo 239, etapa 1) por la 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]-3-hidroxi-propionamida (producto intermedio ZG).

45 **Ejemplo 240**

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-bencil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

5 El trifluoroacetato de etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (producto intermedio E) y el éster fenílico del ácido (3-hidroxibencil)-carbámico (producto intermedio UA) se disuelven en metanol y TEA. La mezcla de reacción se calienta empleando radiación por microondas a 100°C durante 30 minutos en el reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18, eluyendo con acetonitrilo : agua (TFA al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo), para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 241

10 Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 240 reemplazando éster fenílico del ácido (3-hidroxibencil)-carbámico (producto intermedio UA) con el éster fenílico del ácido (4-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio UD).

Ejemplo 242

15 Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 240, reemplazando éster fenílico del ácido (3-hidroxibencil)-carbámico (producto intermedio UA) con el éster fenílico del ácido (3-sulfamoil-fenil)-carbámico (producto intermedio UC).

20 Ejemplo 243

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(3-piridin-2-ilmetil-ureido)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

25 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 240, reemplazando éster fenílico del ácido (3-hidroxibencil)-carbámico (producto intermedio UA) con el éster fenílico del ácido piridin-2-ilmetil-carbámico (producto intermedio UE).

Ejemplo 244

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-[3,4-dioxo-2-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

30 Etapa 244a: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

35 Una mezcla que comprende el trifluoroacetato de etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (producto intermedio E) y 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en EtOH absoluto y DMAPcat., se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 120°C durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío, y el producto bruto resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano (del 30 al 100% de EtOAc) proporciona el compuesto del título.

Etapa 244b: Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico

40 Una mezcla que comprende la etilamida del ácido (2S,3S,4R, 5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-carboxílico (etapa 244a) en EtOH absoluto y una cantidad catalítica de TsOH se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 150°C durante 4000 segundos. El disolvente se elimina a vacío, y el producto bruto resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de etapa inversa C-18, eluyendo con acetonitrilo : agua (TFA al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título.

45

Ejemplo 245

Etilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[2-(3-hidroxi-bencil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

5 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 244 reemplazando 3-aminopiridina con la 3-hidroxibencilamina.

Ejemplos 246 a 253

Estos compuestos se preparan a partir del producto del ejemplo 26, etapa 2, siguiendo un procedimiento análogo al del ejemplo 26, etapa 3, reemplazando el cloroformiato de metilo con el cloruro o anhídrido de ácido apropiado.

Ejemplo 254

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

Etapa 1: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-fenoxi-propionamida.

15 El HATU (61 mg, 0,16 mmol) y el ácido R-(+)-2-benciloxi-propiónico (32 mg, 0,16 mmol) se disuelven en dimetil-formamida (5 ml) y, después de agitar durante 5 minutos, la disolución se trata con 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (ejemplo 26, etapa 2) (0,1 g, 0,16 mmol) en dimetil-formamida (0,5 ml). Se añade DIPEA (56 µl, 0,32 mmol), y la disolución resultante se agita durante 2 horas. La mezcla se trata entonces con Na₂CO₃ saturado y 1 ml de MeOH, y luego se divide entre EtOAc y agua. La parte orgánica se separa y se concentra a vacío. El producto bruto resultante se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – HCl al 0,1%), para proporcionar el producto del título.

20 Etapa 2: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-propionamida

25 Una disolución de la (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-fenoxi-propionamida (83 mg, 0,104 mmol) en EtOH (20 ml) y THF (5 ml) bajo una atmósfera inerte, se trata con hidróxido de paladio (al 20% en peso sobre carbón, 32 mg) seguido por ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos semanas, después de cuyo tiempo, la mezcla se filtra y se concentra a vacío. El producto bruto resultante se lava con EtOH (3 veces), se filtra, y luego se concentra a vacío. El residuo se disuelve en MeOH (2 ml), y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – NH₃ al 0,1%) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. (MH+ 707,4)

Ejemplo 255

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

35 Una mezcla que comprende la 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (ejemplo 26, etapa 2) (0,1 g, 0,16 mmol) y TEA (24 µl, 0,18 mmol) en THF (7 ml) a temperatura ambiente, se trata con cloruro de (S)-(-)-2-acetoxi-propionilo (24 mg, 0,16 mmol) en MeCN (1 ml) a (0°C) durante 1 minute. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se trata con Na₂CO₃ saturado (1 ml) y MeOH (1 ml), y luego se agita durante 2 días adicionales. El disolvente se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – NH₃ al 0,3%) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. (MH+ 707,7)

Ejemplo 256

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

45 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 255, reemplazando cloruro de (S)-(-)-2-acetoxi-propionilo con el cloruro de 2-acetoxi-isobutirilo. La hidrólisis de éster se lleva a cabo en la presencia de NaOH 1 M en MeOH. (MH+ 721,5)

Ejemplo 257

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida

- 5 Este compuesto se prepara a partir de la 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 (producto intermedio VD), de manera análoga al clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 7, etapa 5). (MH+ 527,26).

Ejemplo 258

- 10 Trifluoroacetato de éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

Este compuesto se prepara a partir del éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico (producto intermedio T), de manera análoga al clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (ejemplo 7, etapa 5). (MH+ 572,21).

15 Ejemplos 259-261

Estos compuestos, concretamente,

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-hidroxi-acetamida (MH+ 647,01) (ejemplo 259),

- 20 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etilamino)-2-((R)-3-[3-(4-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-di-hidroxi-ciclopentil]-2-hidroxi-acetamida (MH+ 724,99) (ejemplo 260) y

éster metílico del ácido [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-sulfamoil-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico (MH+ 771,34) (ejemplo 261),

se preparan a partir de los compuestos de partida apropiados y la pirrolidinil-urea correspondiente (la preparación se describe en la presente), de manera análoga al ejemplo 15.

25 Ejemplo 262

(Piridin-2-il-metil)-amida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapas 1: Ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico QBA289

- 30 Una disolución que comprende el éster etílico del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 173, etapa 1) (0,4 g, 0,64 mmol) en agua (3 ml), se trata con KOH 1 M en MeOH (6 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el producto bruto resultante se disuelve en agua (5 ml) y se acidifica a un pH de 3 a 4 con HCl 1,5 N. La disolución se extrae con EtOAc, y la parte orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en cloroformo,
- 35 proporciona el compuesto del título.

Etapas 2: (Piridin-2-il-metil)-amida del ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

- 40 Una mezcla que comprende el ácido 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,01 mmol) en DMC seco (10 ml), se trata con 2-amino-metil-piridina (0,021 g, 0,2 mmol), seguida por HOBt (0,027 g, 0,2 mmol), 3-óxido de hexafluoro-fosfato de 1-[bis-(dimetilamino)-metileno]-1H-benzotriazolío HBTU (0,076 g, 0,2 mmol), N-metil-morfolina (0,02 g, 0,2 mmol), y 4-dimetil-aminopiridina (1 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en capa fina de preparación, eluyendo con MeOH al 10% en cloroformo, para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 687,1).
- 45

Ejemplo 263

Clorhidrato de N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-3-hidroxi-propionamida

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga a la (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-fenoxi-propionamida (ejemplo 254, etapa 1), reemplazando ácido R-(+)-2-benciloxi-propiónico con el ácido 3-terc-butoxi-propiónico. (MH+ 707,4).

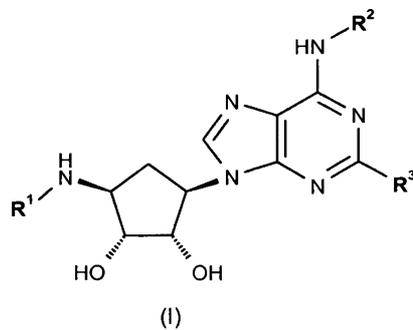
Ejemplo 264

Clorhidrato de (R)-2-benciloxi-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga a la (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-2-fenoxi-propionamida (ejemplo 254, etapa 1), reemplazando ácido R-(+)-2-benciloxi-propiónico con el ácido (R)-2-benciloxi-propiónico. (MH+ 797,7).

REIVINDICACIONES

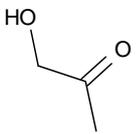
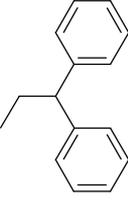
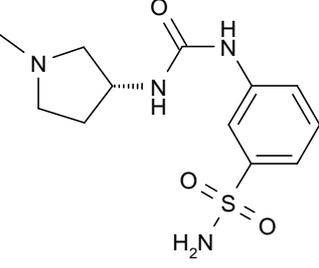
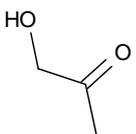
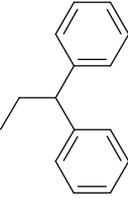
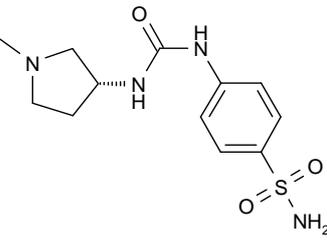
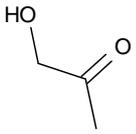
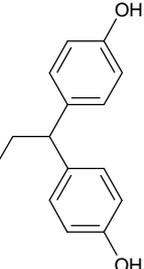
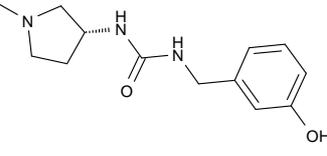
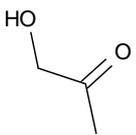
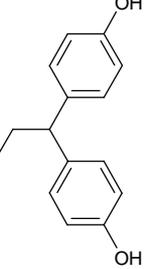
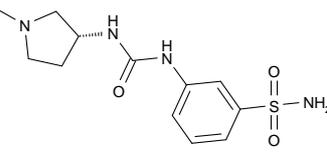
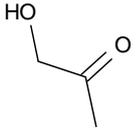
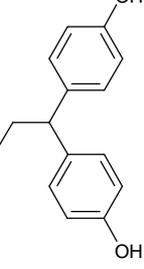
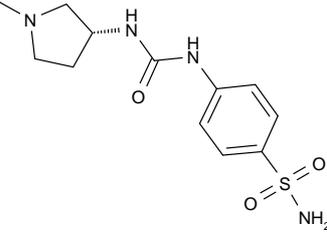
1. Compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

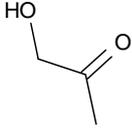
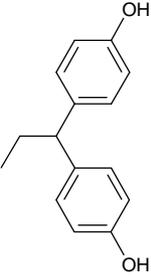
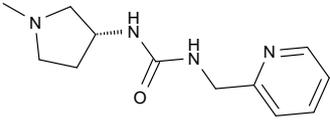
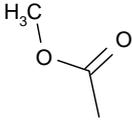
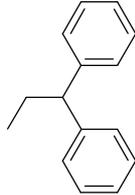
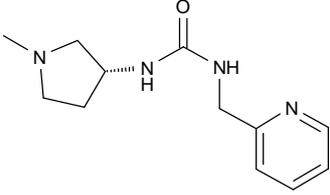
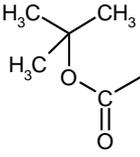
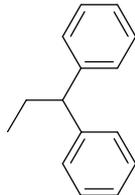
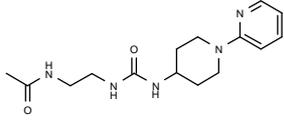
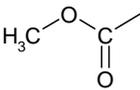
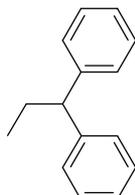
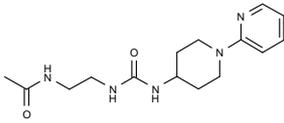
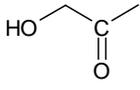
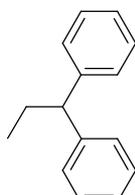
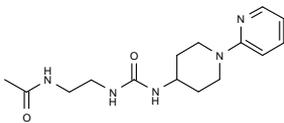
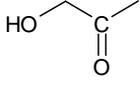
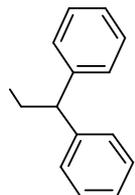
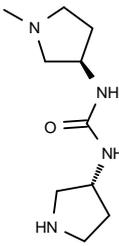


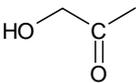
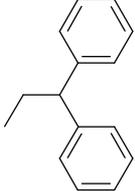
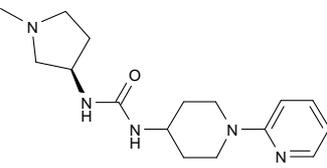
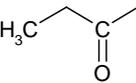
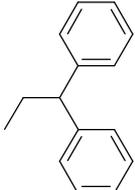
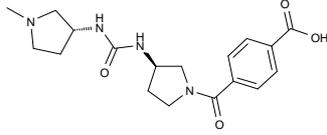
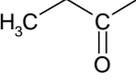
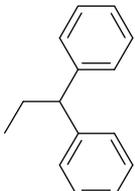
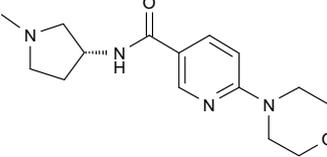
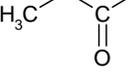
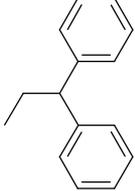
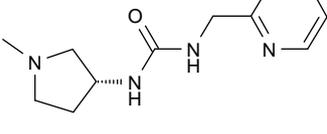
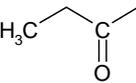
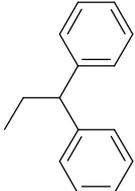
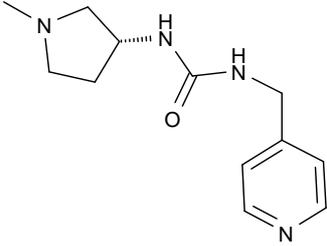
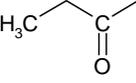
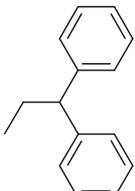
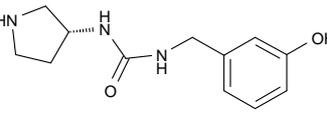
en el que:

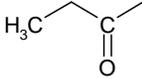
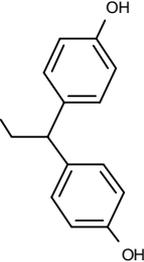
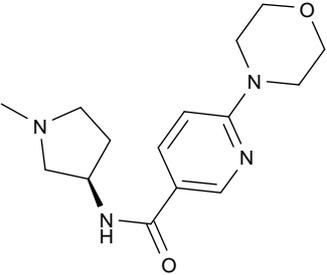
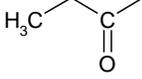
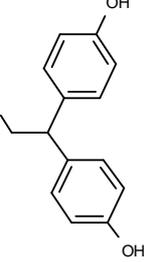
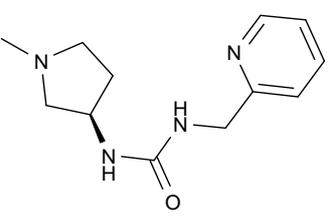
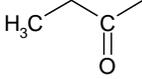
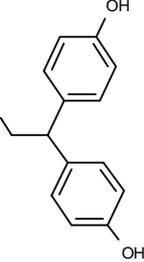
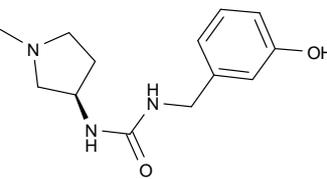
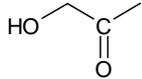
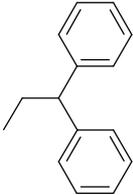
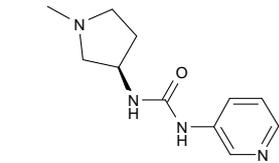
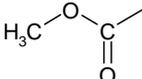
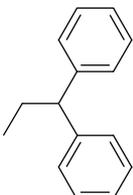
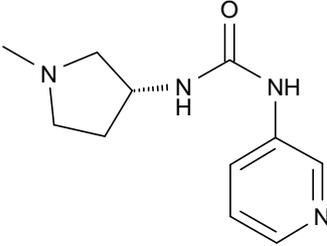
5 R¹, R² y R³ son

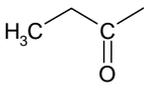
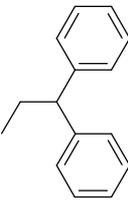
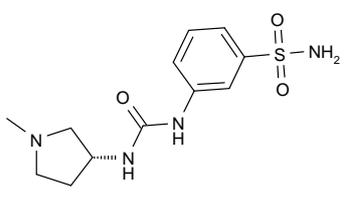
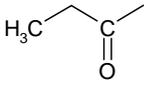
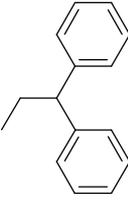
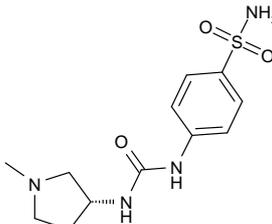
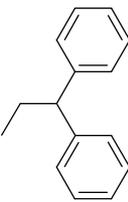
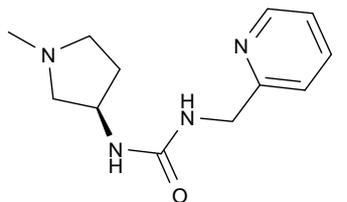
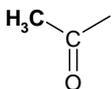
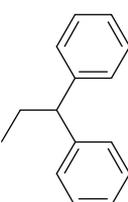
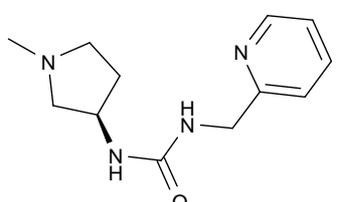
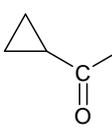
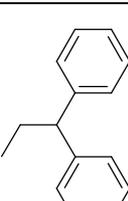
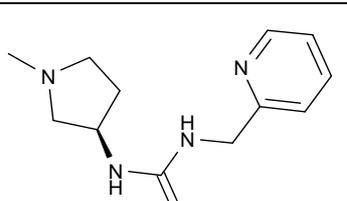
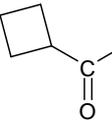
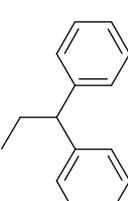
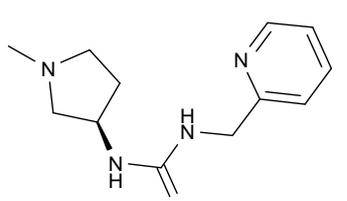
Ej.	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			

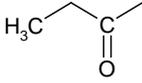
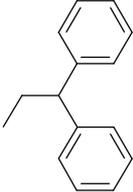
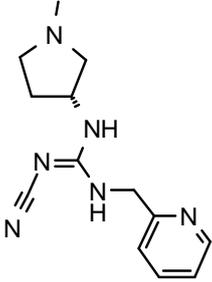
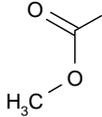
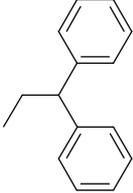
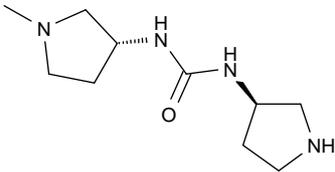
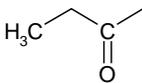
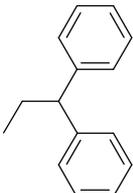
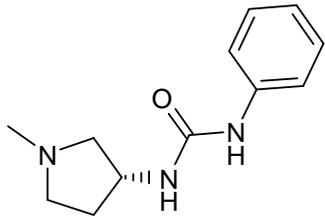
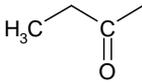
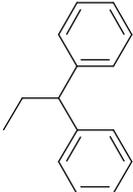
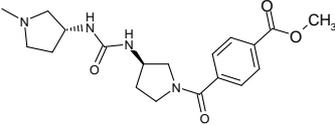
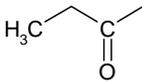
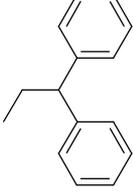
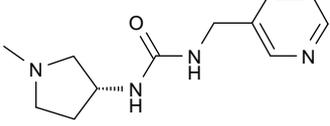
Ej.	R ¹	R ²	R ³
5			
6			
7			
8			
9			

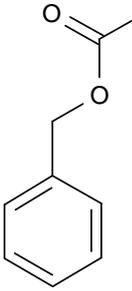
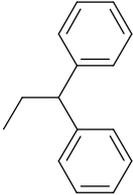
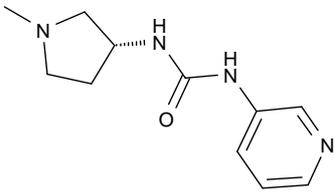
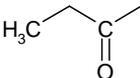
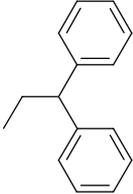
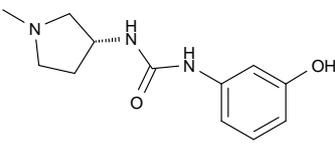
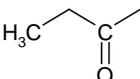
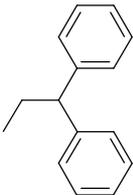
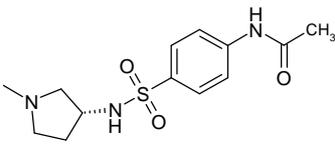
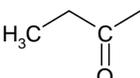
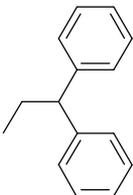
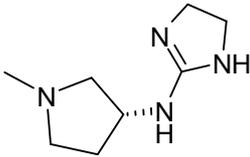
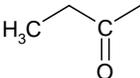
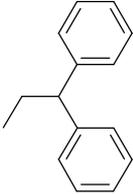
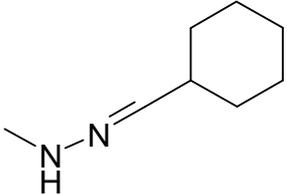
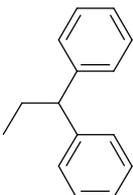
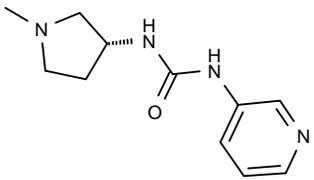
Ej.	R ¹	R ²	R ³
10			
11			
12			
13			
14			
15			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
16			
17			
18			
19			
20			
21			

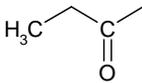
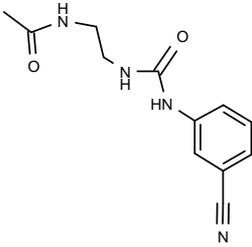
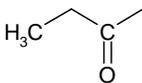
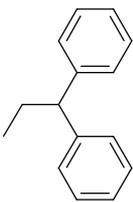
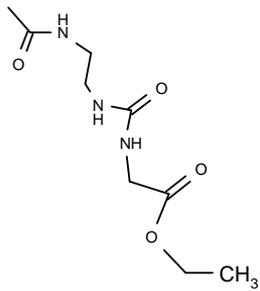
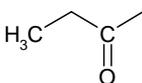
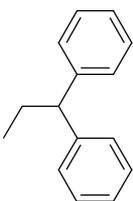
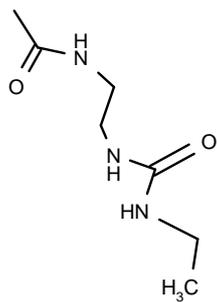
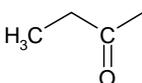
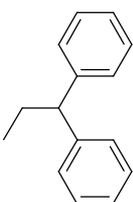
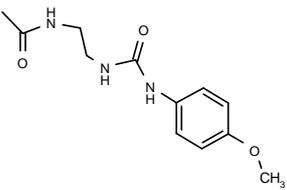
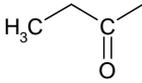
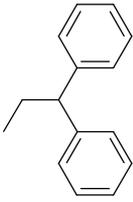
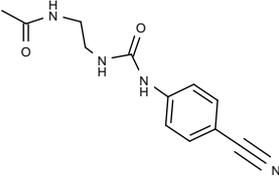
Ej.	R ¹	R ²	R ³
22			
23			
24			
25			
26			

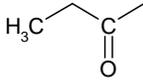
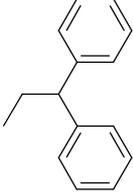
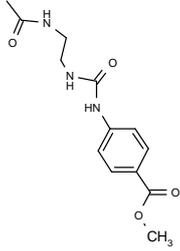
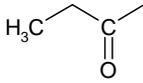
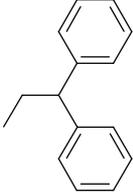
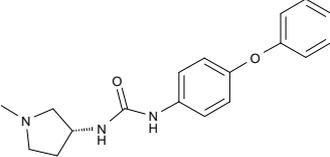
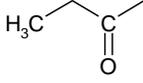
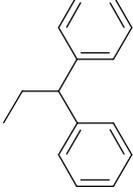
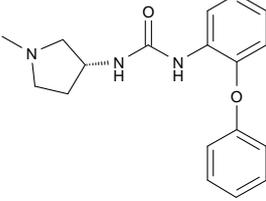
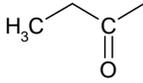
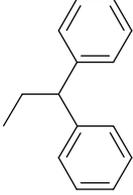
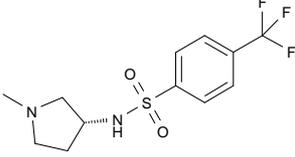
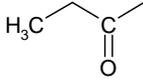
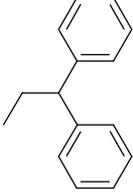
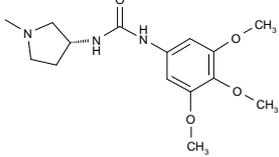
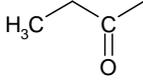
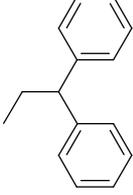
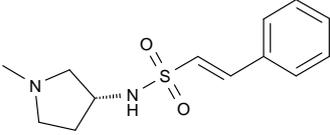
Ej.	R ¹	R ²	R ³
27			
28			
29	H-		
30			
31			
32			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
33			
34			
35			
36			
37			

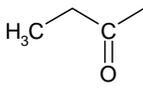
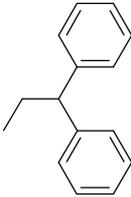
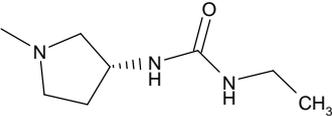
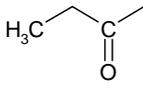
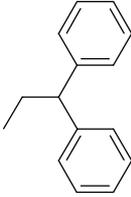
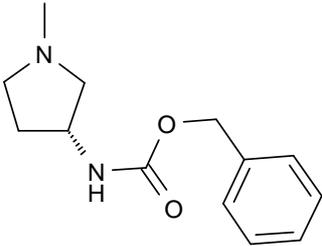
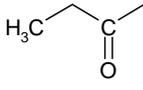
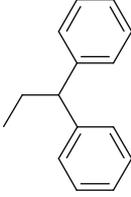
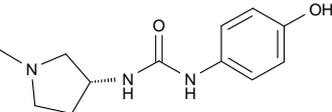
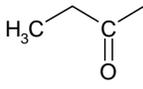
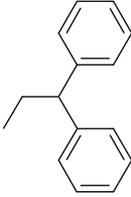
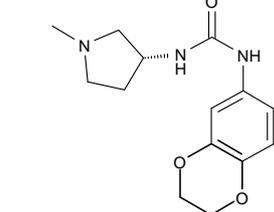
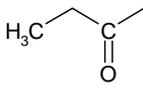
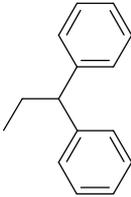
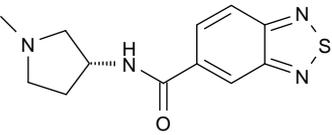
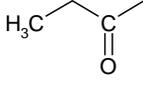
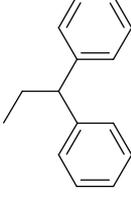
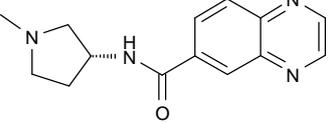
Ej.	R ¹	R ²	R ³
38			
39			
40			
41			
42			
43			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
44		-H	
45			
46			
47			
48			
49			

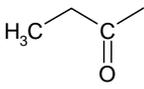
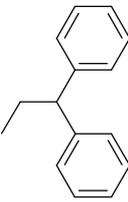
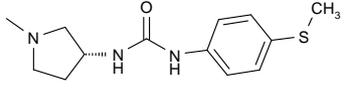
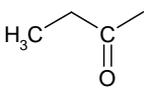
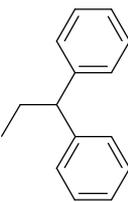
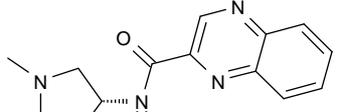
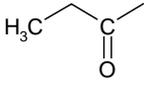
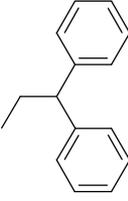
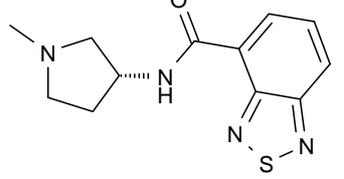
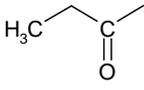
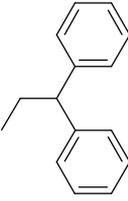
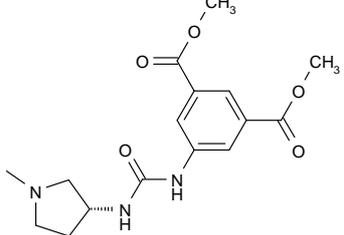
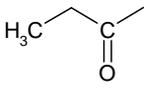
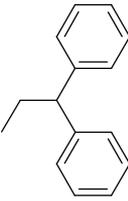
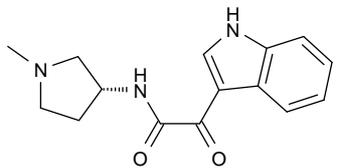
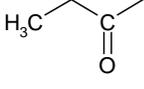
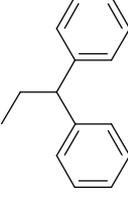
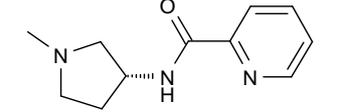
Ej.	R ¹	R ²	R ³
50			
51			
52			
53			
54			

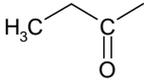
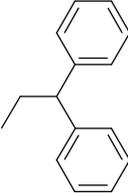
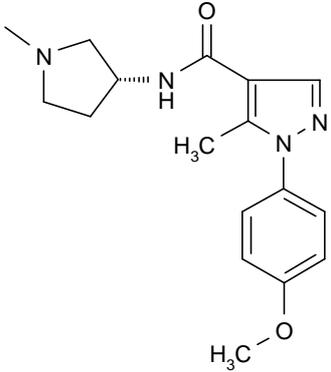
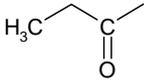
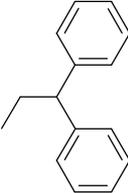
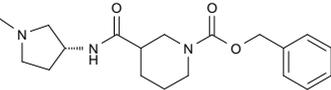
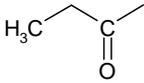
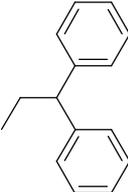
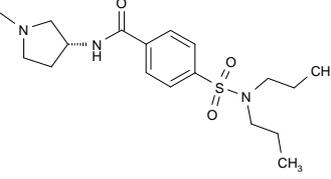
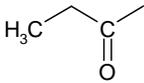
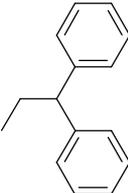
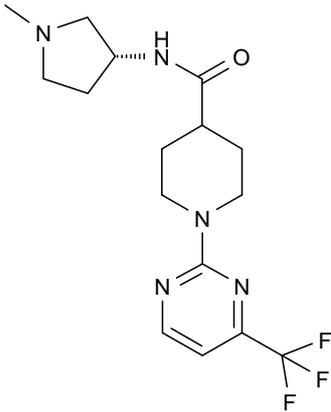
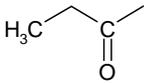
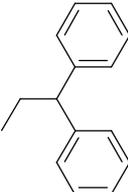
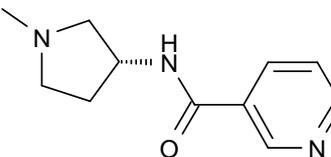
Ej.	R ¹	R ²	R ³
55			
56			
57			
58			
59			
60			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
61			
62			
63			
64			
65			
66			

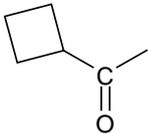
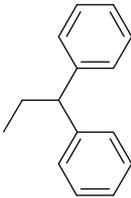
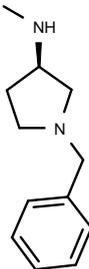
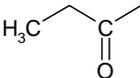
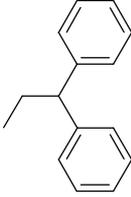
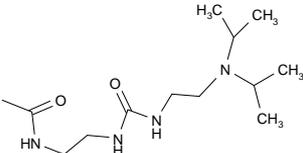
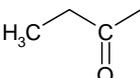
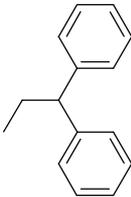
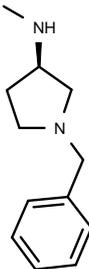
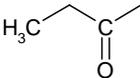
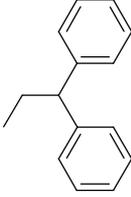
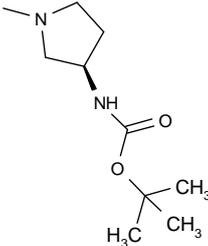
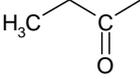
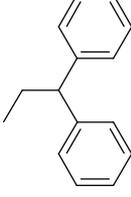
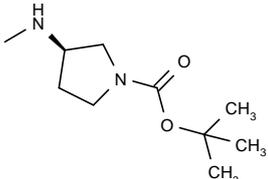
Ej.	R ¹	R ²	R ³
67			
68			
69			
70			
71			
72			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
73			
74			
75			
76			
77			
78			

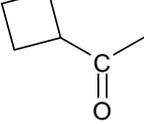
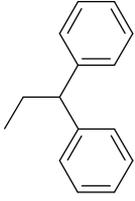
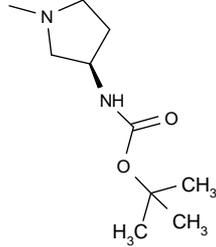
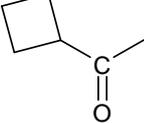
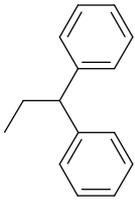
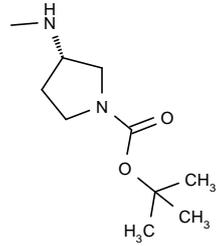
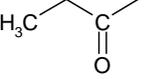
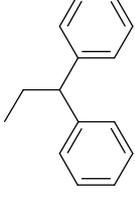
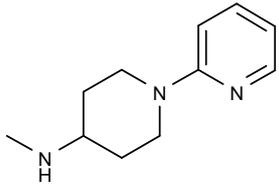
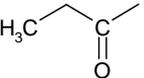
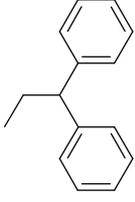
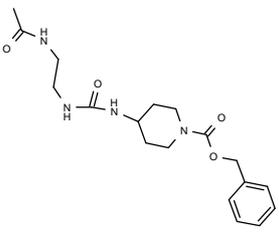
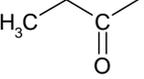
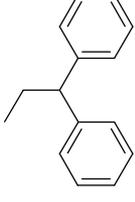
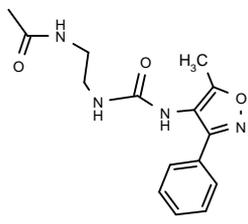
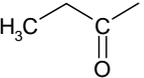
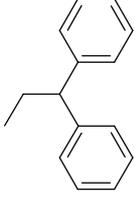
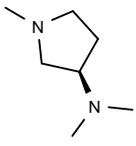
Ej.	R ¹	R ²	R ³
79			
80			
81			
82			
83			
84			

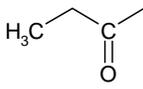
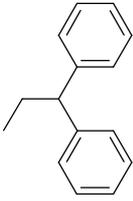
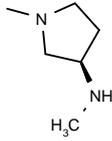
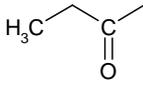
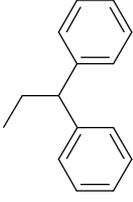
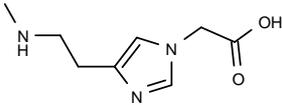
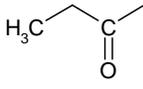
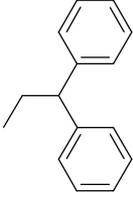
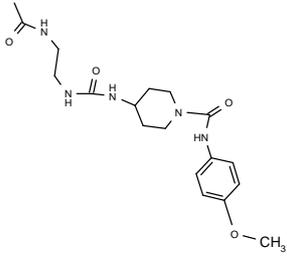
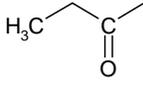
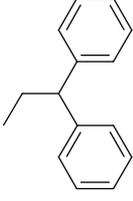
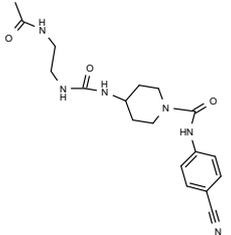
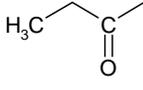
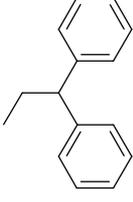
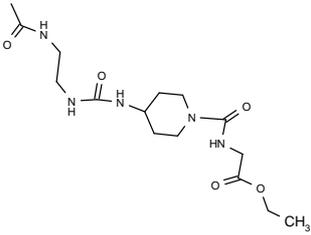
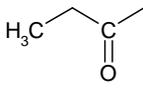
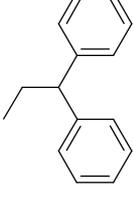
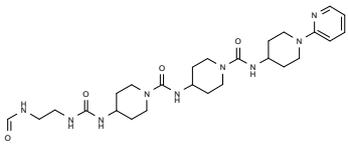
Ej.	R ¹	R ²	R ³
85			
86			
87			
88			
89			

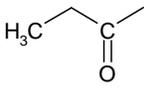
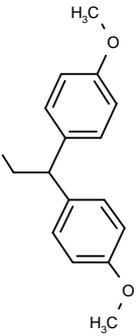
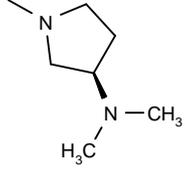
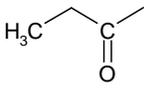
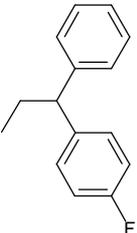
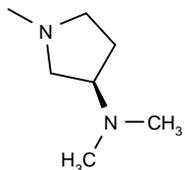
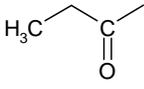
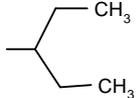
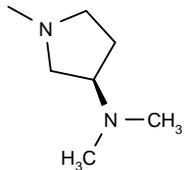
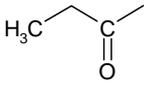
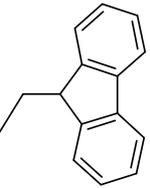
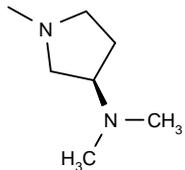
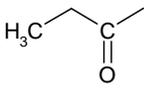
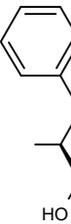
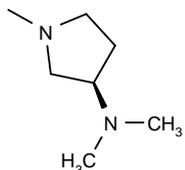
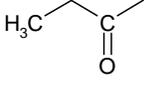
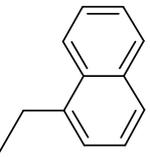
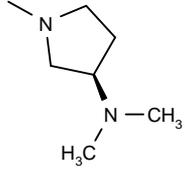
Ej.	R ¹	R ²	R ³
90			
91			
92			
93			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
94			
95			
96			
97			
98			

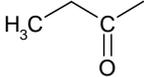
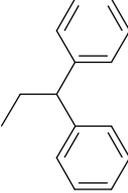
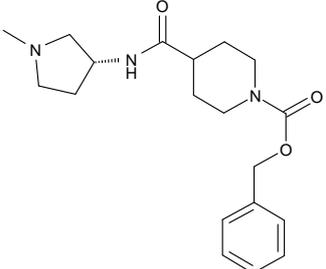
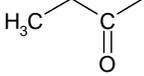
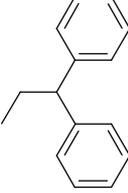
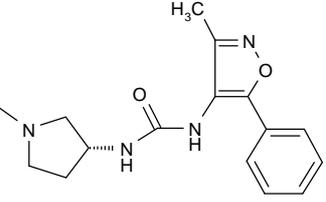
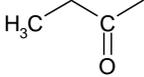
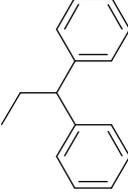
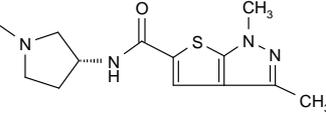
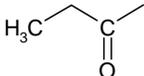
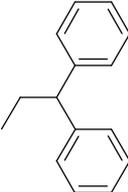
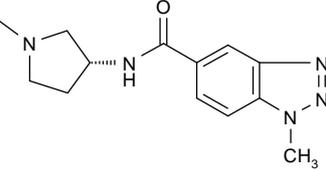
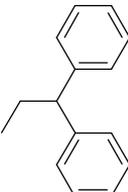
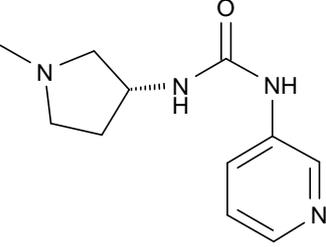
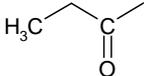
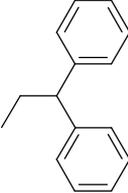
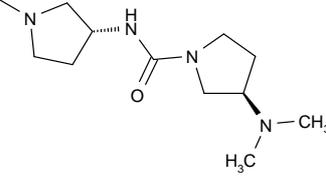
Ej.	R ¹	R ²	R ³
99			
100			
101			
102			
103			
104			

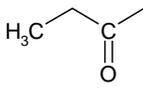
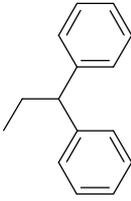
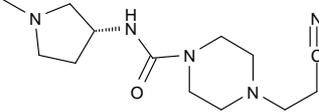
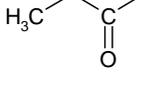
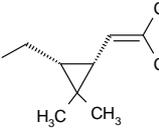
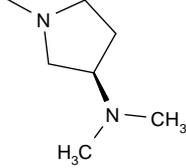
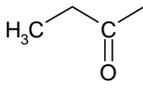
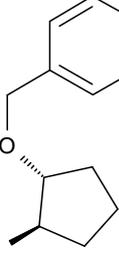
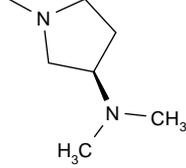
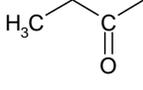
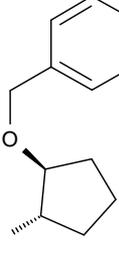
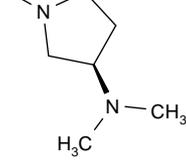
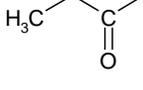
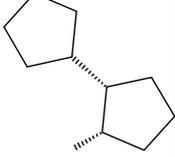
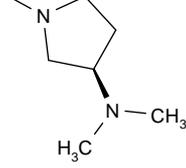
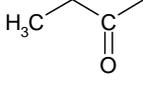
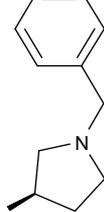
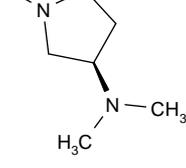
Ej.	R ¹	R ²	R ³
105			
106			
107			
108			
109			
110			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
111			
112			
113			
114			
115			
116			

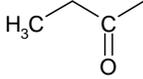
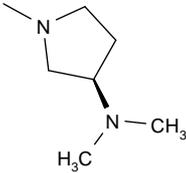
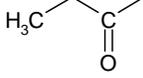
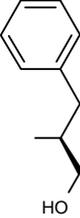
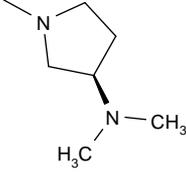
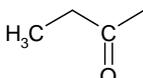
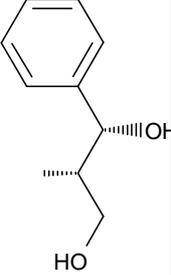
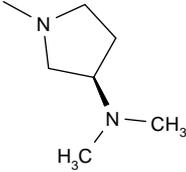
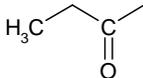
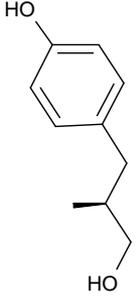
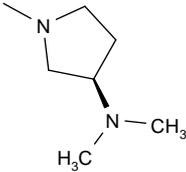
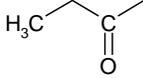
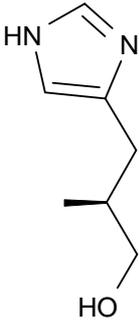
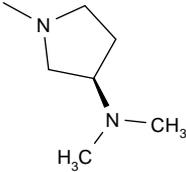
Ej.	R ¹	R ²	R ³
117			
118			
119			
120			
121			
122			

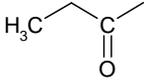
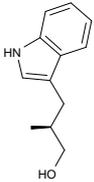
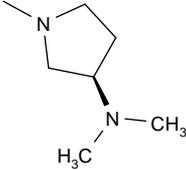
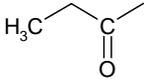
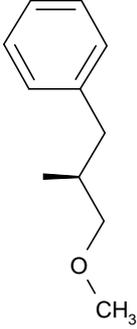
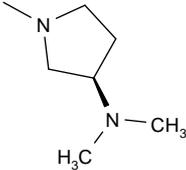
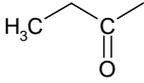
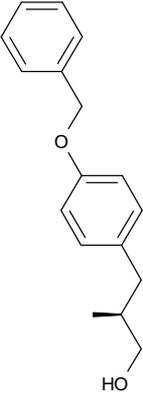
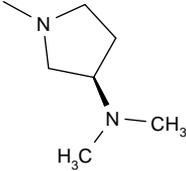
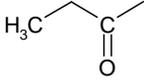
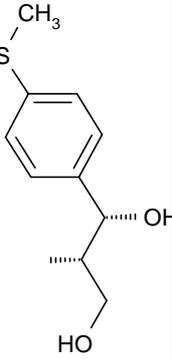
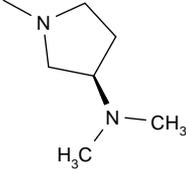
Ej.	R ¹	R ²	R ³
123			
124			
125			
126			
127			
128			

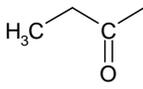
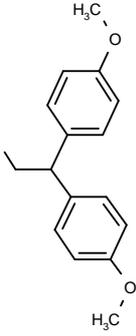
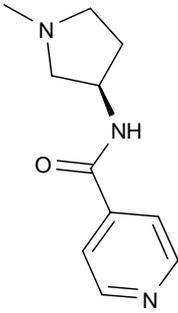
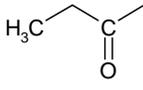
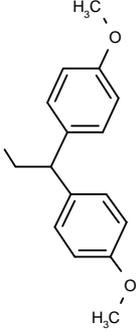
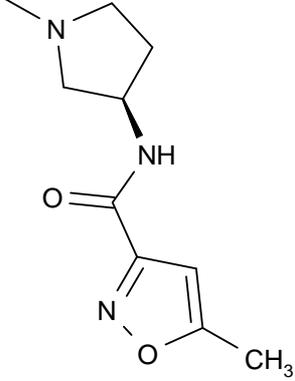
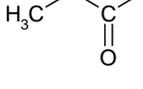
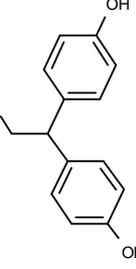
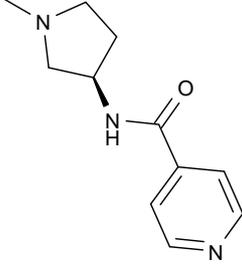
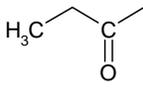
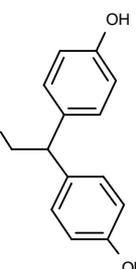
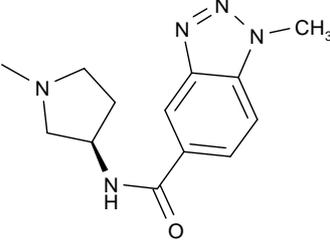
Ej.	R ¹	R ²	R ³
129			
130			
131			
132			
133			
134			

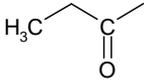
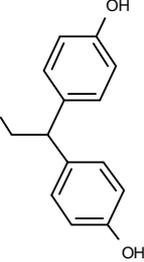
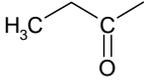
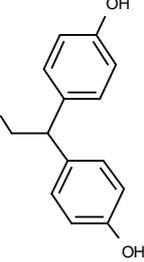
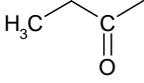
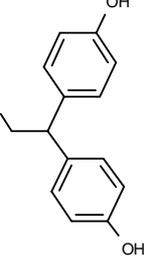
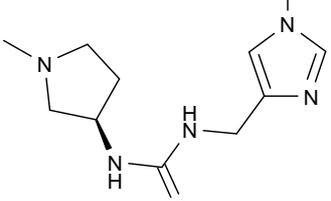
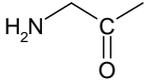
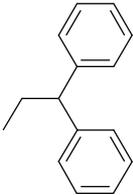
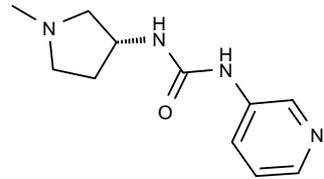
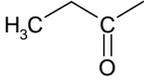
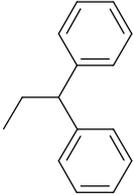
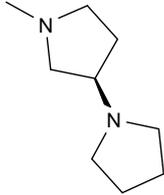
Ej.	R ¹	R ²	R ³
135			
136			
137			
138			
139			
140			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
141			
142			
143			
144			
145			
146			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
147			
148			
149			
150			
151			

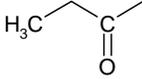
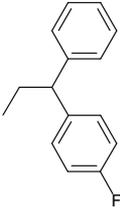
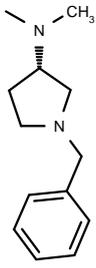
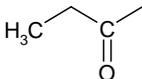
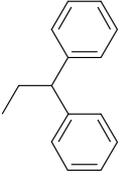
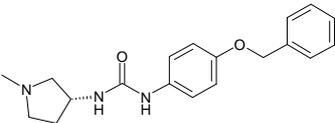
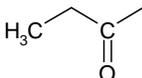
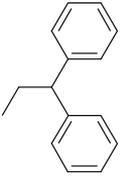
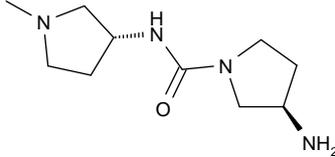
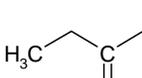
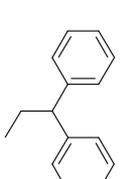
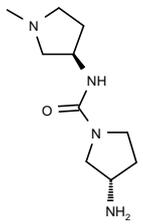
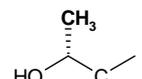
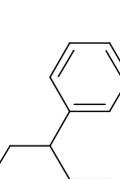
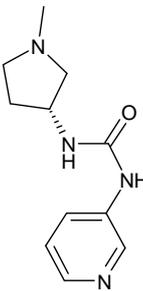
Ej.	R ¹	R ²	R ³
152			
153			
154			
155			

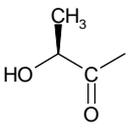
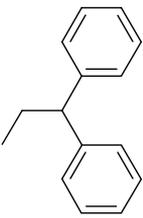
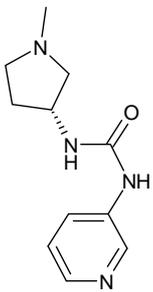
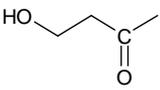
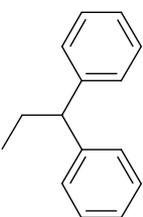
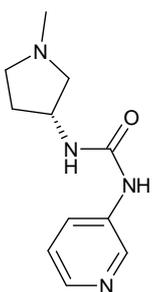
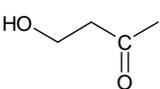
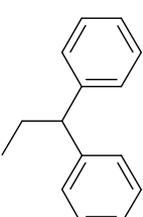
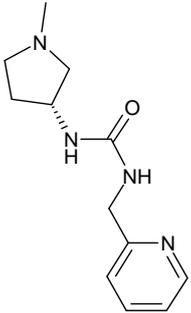
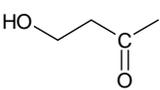
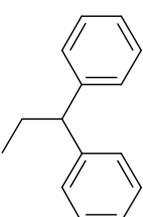
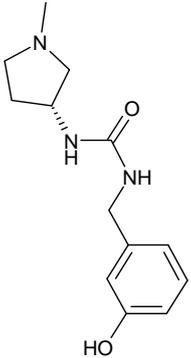
Ej.	R ¹	R ²	R ³
156			
157			
158			
159			

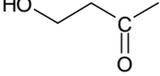
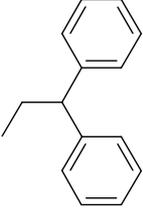
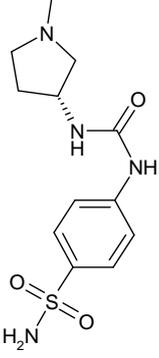
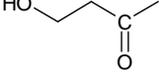
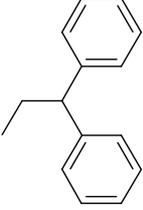
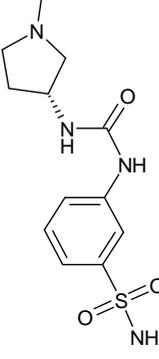
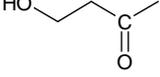
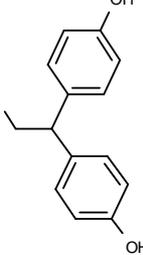
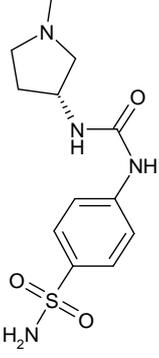
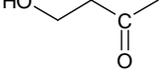
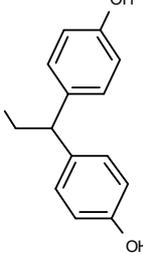
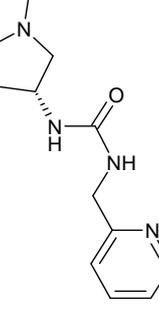
Ej.	R ¹	R ²	R ³
160			
161			
162			
163			
164			

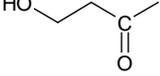
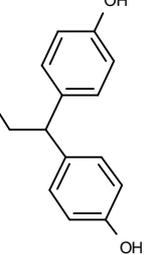
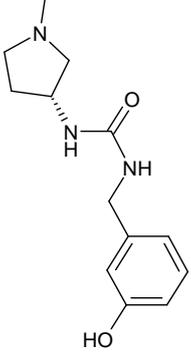
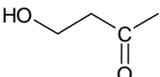
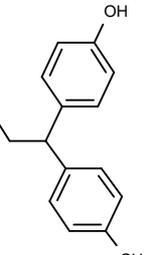
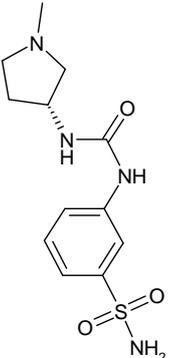
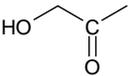
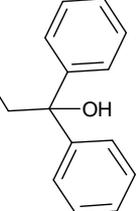
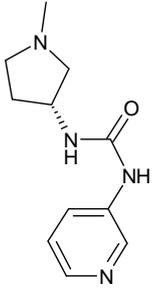
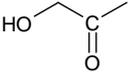
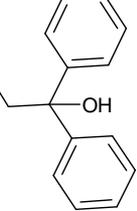
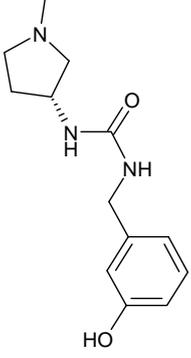
Ej.	R ¹	R ²	R ³
165			
166			
167			
168		-H	
169			-Cl
170		-H	

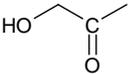
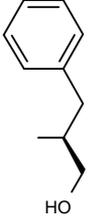
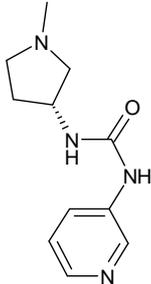
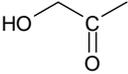
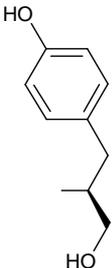
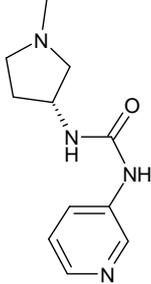
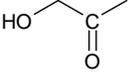
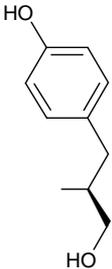
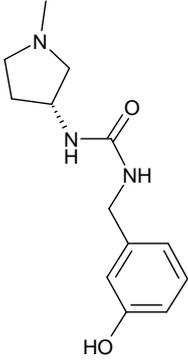
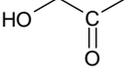
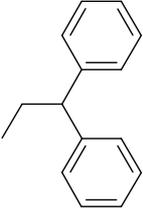
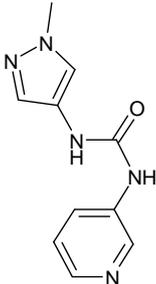
Ej.	R ¹	R ²	R ³
171			
172			
173			
174		-H	
175			
176			

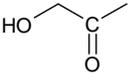
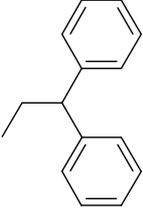
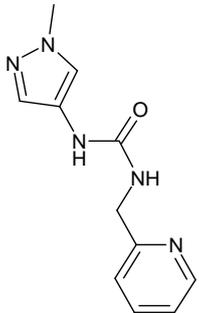
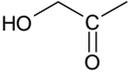
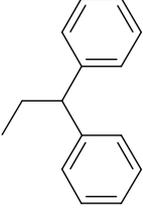
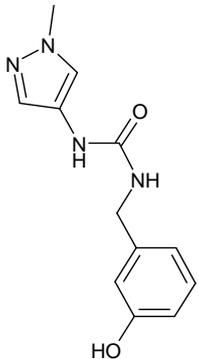
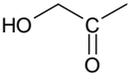
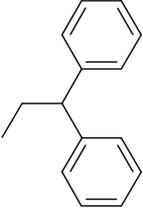
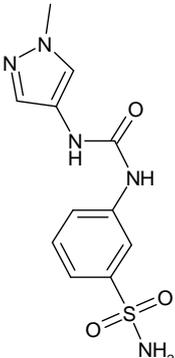
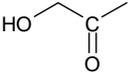
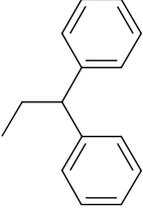
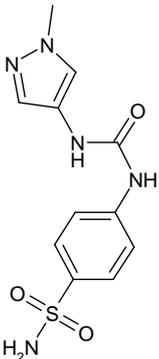
Ej.	R ¹	R ²	R ³
177	 <chem>CC(C)C(=O)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)F)CC</chem>	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
178	 <chem>CC(C)C(=O)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3</chem>
179	 <chem>CC(C)C(=O)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
180	 <chem>CC(C)C(=O)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
181	 <chem>CC(C)C(=O)C</chem>	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)CC</chem>	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>

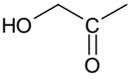
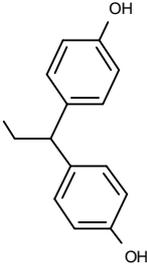
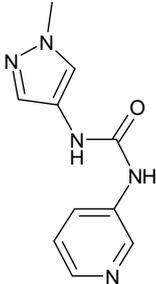
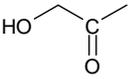
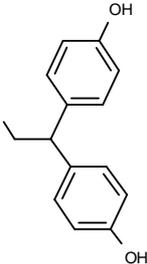
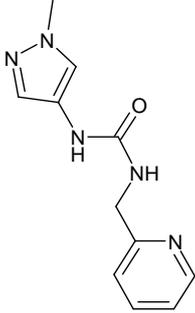
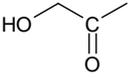
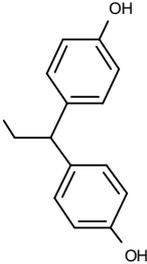
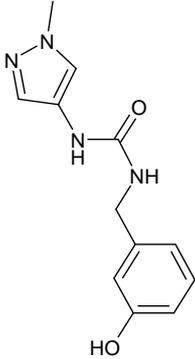
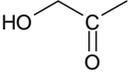
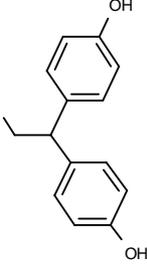
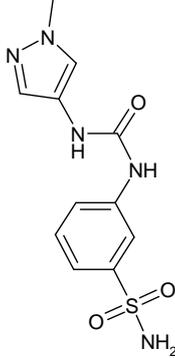
Ej.	R ¹	R ²	R ³
182			
183			
184			
185			

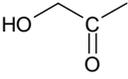
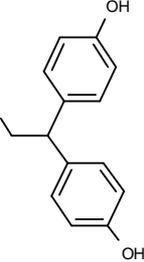
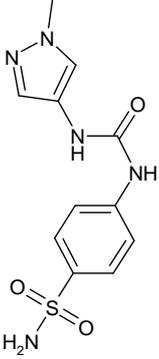
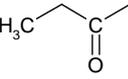
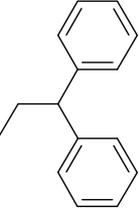
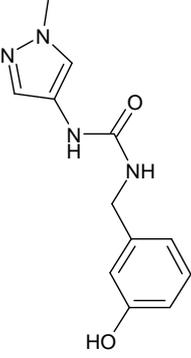
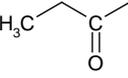
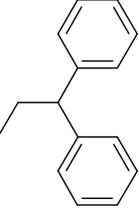
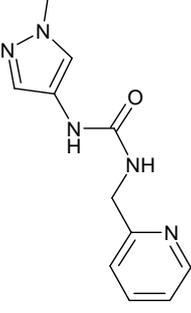
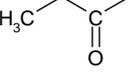
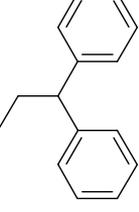
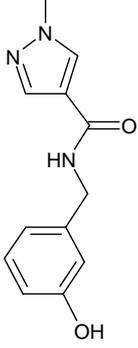
Ej.	R ¹	R ²	R ³
186			
187			
188			
189			

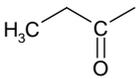
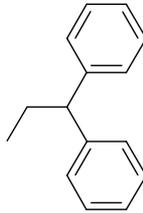
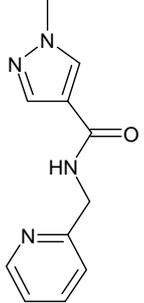
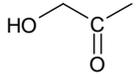
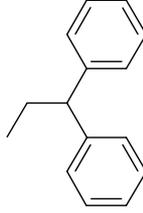
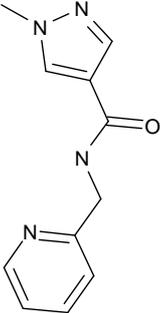
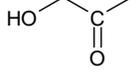
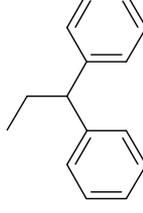
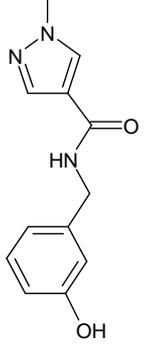
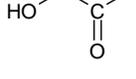
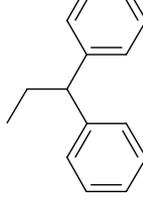
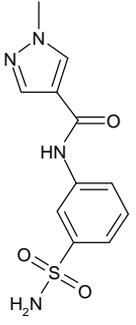
Ej.	R ¹	R ²	R ³
190			
191			
192			
193			

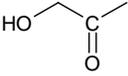
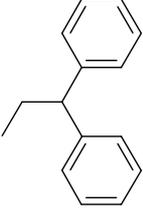
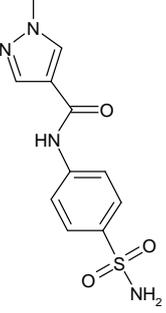
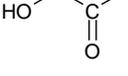
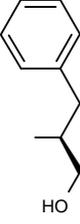
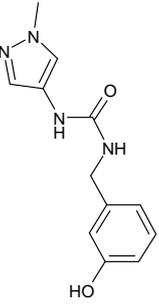
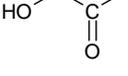
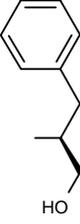
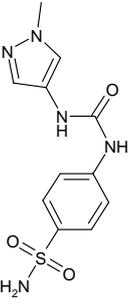
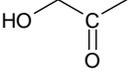
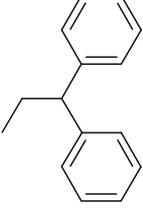
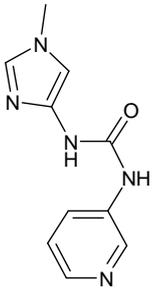
Ej.	R ¹	R ²	R ³
194			
195			
196			
197			

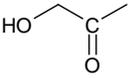
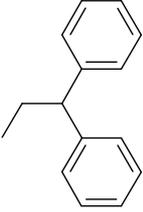
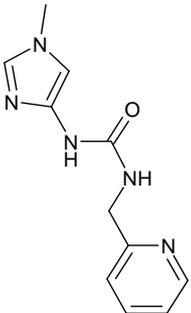
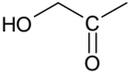
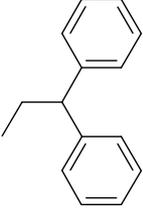
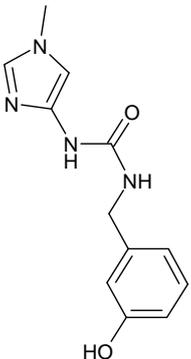
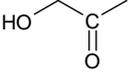
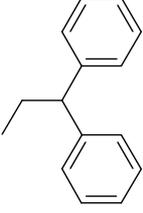
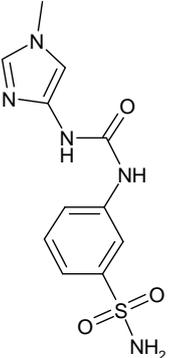
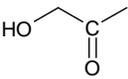
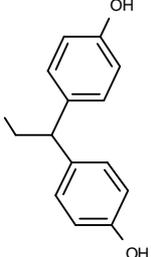
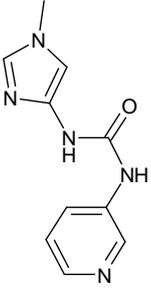
Ej.	R ¹	R ²	R ³
198			
199			
200			
201			

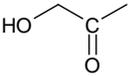
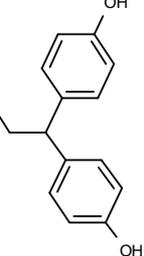
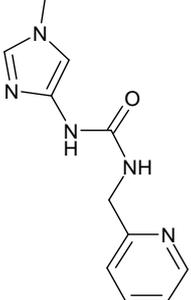
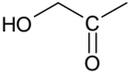
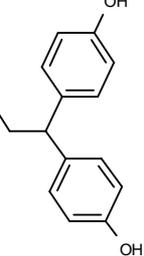
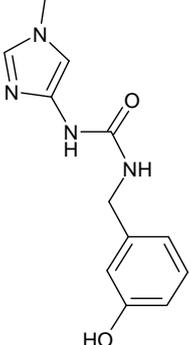
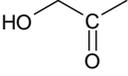
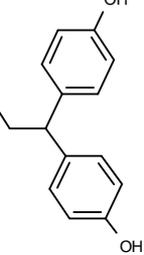
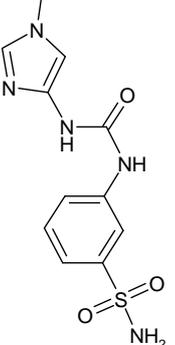
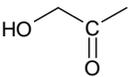
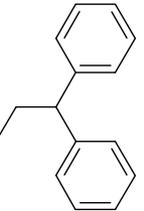
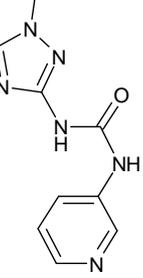
Ej.	R ¹	R ²	R ³
202			
203			
204			
205			

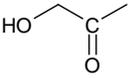
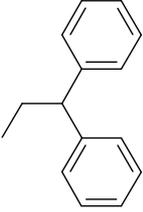
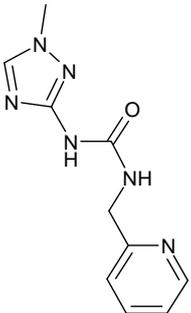
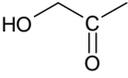
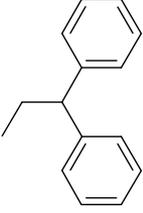
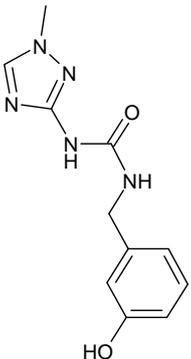
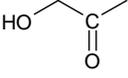
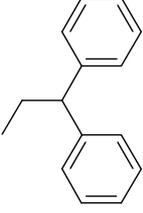
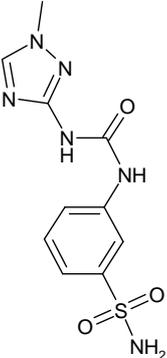
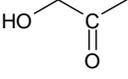
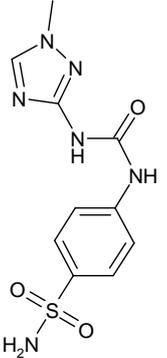
Ej.	R ¹	R ²	R ³
206			
207			
208			
209			

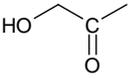
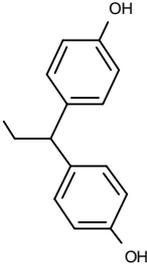
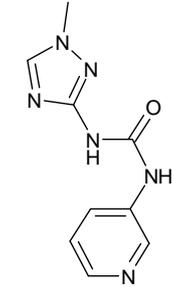
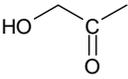
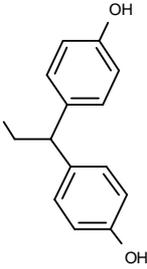
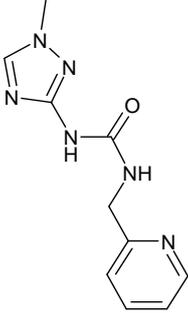
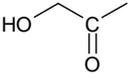
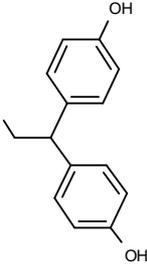
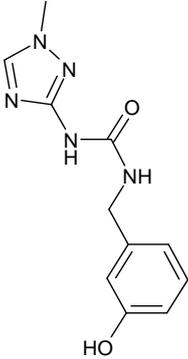
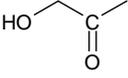
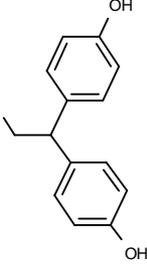
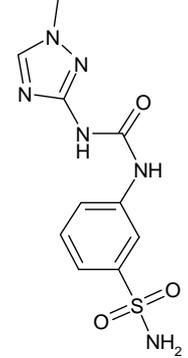
Ej.	R ¹	R ²	R ³
210			
211			
212			
213			

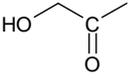
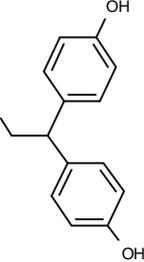
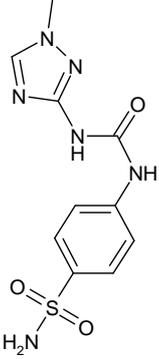
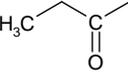
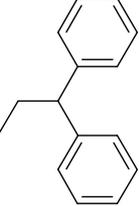
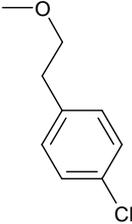
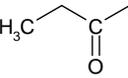
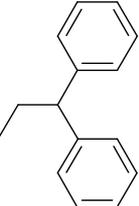
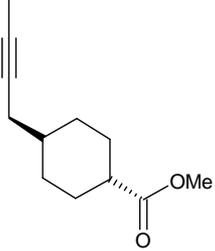
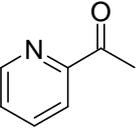
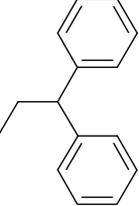
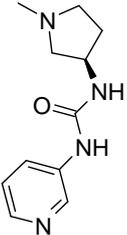
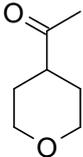
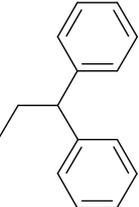
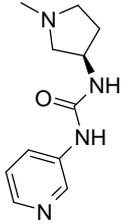
Ej.	R ¹	R ²	R ³
214			
215			
216			
217			

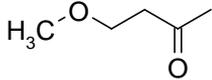
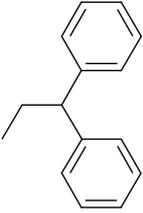
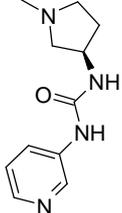
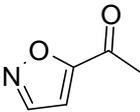
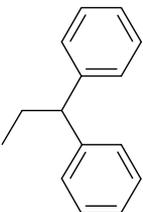
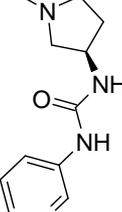
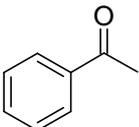
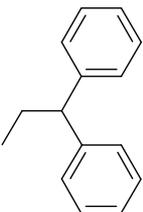
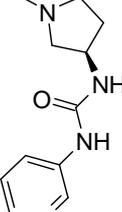
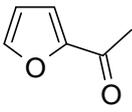
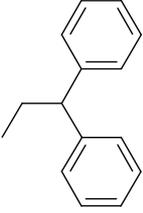
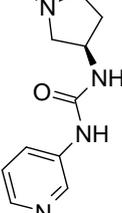
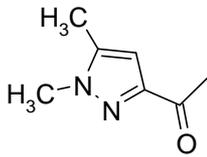
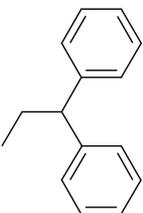
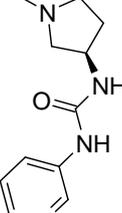
Ej.	R ¹	R ²	R ³
218			
219			
220			
221			

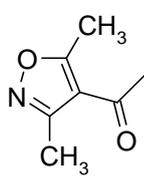
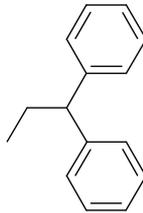
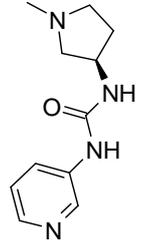
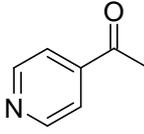
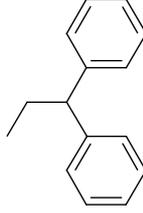
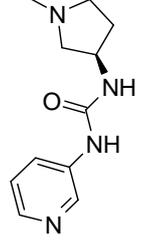
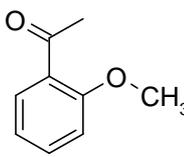
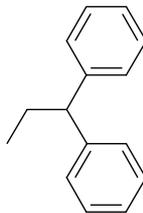
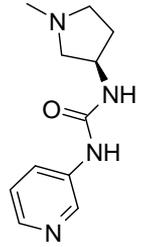
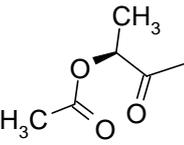
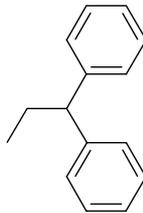
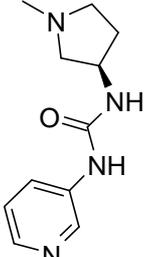
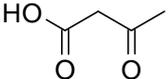
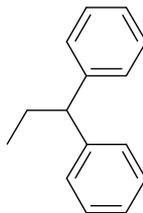
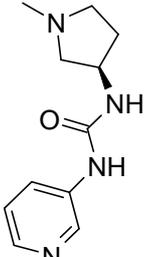
Ej.	R ¹	R ²	R ³
222			
223			
224			
225			

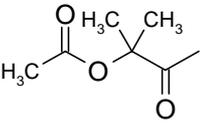
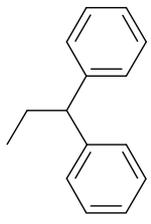
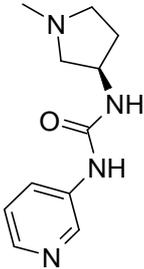
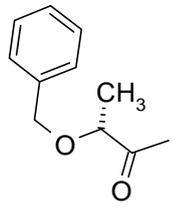
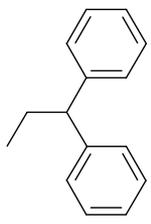
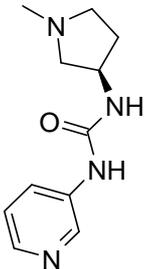
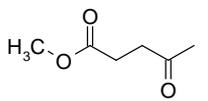
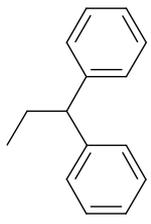
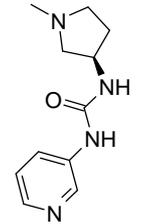
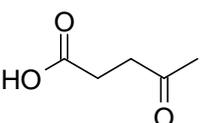
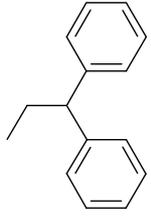
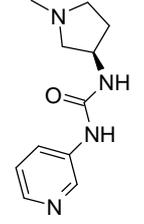
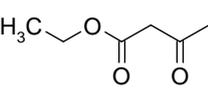
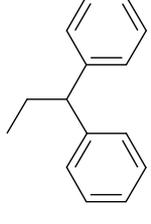
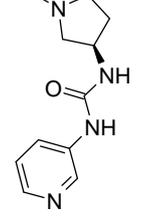
Ej.	R ¹	R ²	R ³
226			
227			
228			
229			

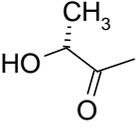
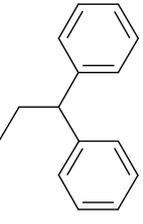
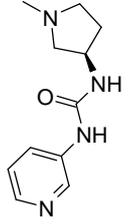
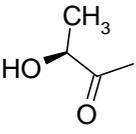
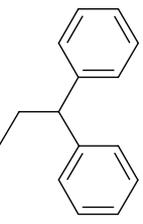
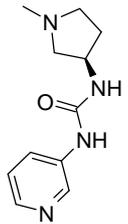
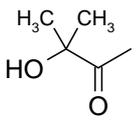
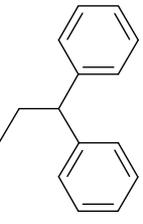
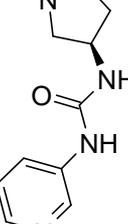
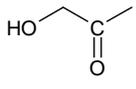
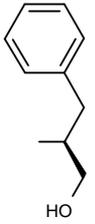
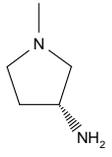
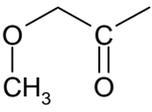
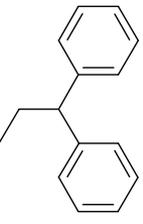
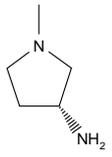
Ej.	R ¹	R ²	R ³
230			
231			
232			
233			

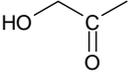
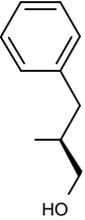
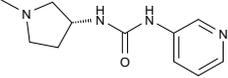
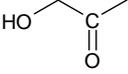
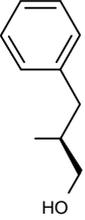
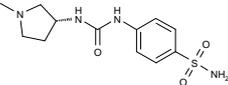
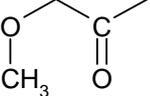
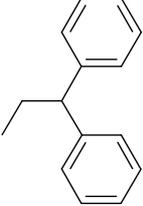
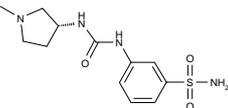
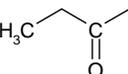
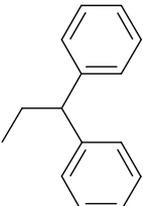
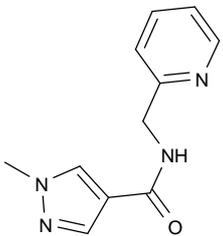
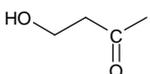
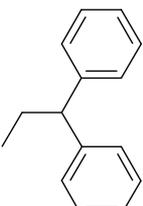
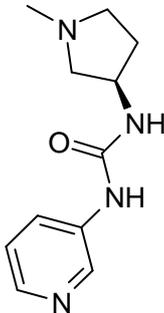
Ej.	R ¹	R ²	R ³
234			
235			
236			
237			
238			

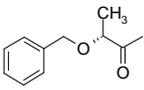
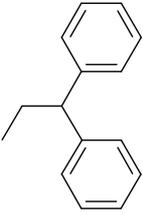
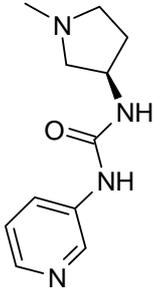
Ej.	R ¹	R ²	R ³
239			
240			
241			
242			
243			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
244			
245			
246			
247			
248			

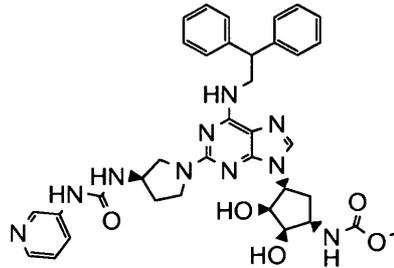
Ej.	R ¹	R ²	R ³
249			
250			
251			
252			
253			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
254			
255			
256			
257			
258			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
259			
260			
261			
262			
263			

Ej.	R ¹	R ²	R ³
264			

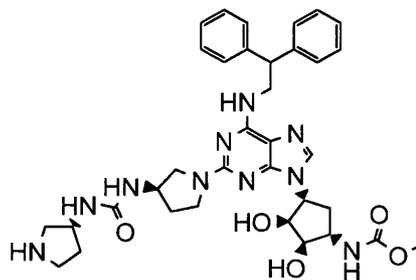
2. Compuesto según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, representado por éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-piridin-3-il-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico de fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

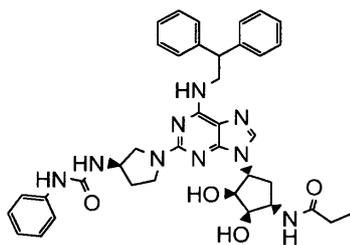
3. Compuesto según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, representado por éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(R)-3-pirrolidin-3-il-ureido]-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico de fórmula



10

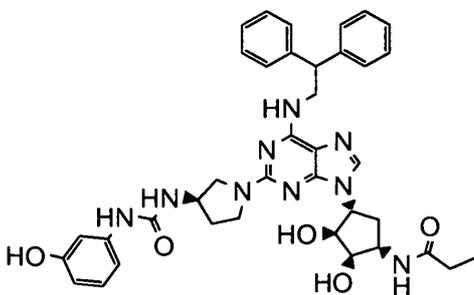
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, representado por N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-(3-fenil-ureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida de fórmula



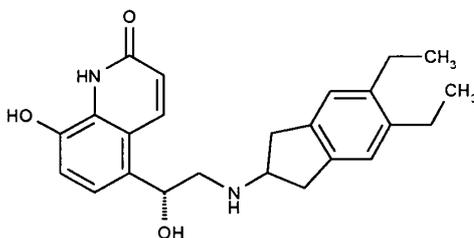
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, representado por N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-difenil-etilamino)-2-((R)-3-[3-(3-hidroxi-fenil)-ureido]-pirrolidin-1-il)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como producto farmacéutico.
- 10 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, o antitusiva, estando dicho compuesto y dicha sustancia farmacológica en la misma o diferente composición farmacéutica.
- 15 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.