

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 352**

51 Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 473/04 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 473/30 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06747700 .0**
96 Fecha de presentación: **22.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1881984**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54 Título: **Inhibidores de nucleósido fosforilasas y nucleosidasas**

30 Prioridad:
20.05.2005 NZ 54016005

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.07.2012

73 Titular/es:
**ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF
YESHIVA UNIVERSITY, A DIVISION OF YESHIVA
UNIVERSITY
1300 MORRIS PARK AVENUE
BRONX NEW YORK 10461, US y
INDUSTRIAL RESEARCH LIMITED**

72 Inventor/es:
**EVANS, Gary Brian;
FURNEAUX, Richard Hubert;
SCHRAMM, Vern L.;
TYLER, Peter Charles;
MEE, Simon Peter Harold y
ZUBKOVA, Olga Vladimirovna**

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 385 352 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

Inhibidores de nucleosido fosforilasas y nucleosidasas

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere, en general, a determinados análogos de nucleósidos, al uso de estos compuestos como fármacos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, a procesos para la preparación de los compuestos y al uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que es deseable inhibir la purina fosforribosiltransferasa, la purina nucleósido fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin nucleosidasa y/o la nucleósido hidrolasa.

Antecedentes

15 [0002] Los documentos US 5.985.848, US 6.086.722 y US 6.228.847 describen análogos de nucleósidos que son inhibidores de purina nucleósido fosforilasa (PNP) y purina fosforribosiltransferasas (PPRT). Los análogos son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias, tumores de células T, enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios. Los análogos también son útiles para inmunosupresión en transplante de órganos.

20 [0003] El documento WO 2000/061783 describe un proceso para la preparación de determinados compuestos inhibidores de PNP. Esta solicitud reconoce los compuestos como inhibidores de PNP y aborda la necesidad de un método más simple de prepararlos. El documento WO 2002/018371 describe otros análogos de nucleósidos que son inhibidores de PNP y PPRT.

25 [0004] También se han identificado determinados análogos de nucleósidos como fuertes inhibidores de 5'-metiltioadenosin fosforilasa (MTAP) y 5'-metiltioadenosin nucleosidasa (MTAN). Los documentos WO 2003/080620 y WO 2004/018496 tratan estos análogos.

30 [0005] La PNP cataliza la escisión fosforolítica de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos, por ejemplo los de guanina e hipoxantina, para proporcionar el correspondiente azúcar-1-fosfato y guanina, hipoxantina u otras bases de purina.

35 [0006] Los seres humanos que carecen de purina nucleósido fosforilasa (PNP) padecen una inmunodeficiencia específica de células T debido a una acumulación de dGTP que impide la proliferación de células T estimuladas. Los inhibidores contra PNP son por tanto inmunosupresores y son activos contra tumores de células T y trastornos proliferativos de células T.

40 [0007] Las nucleósido hidrolasas (NH) catalizan la hidrólisis de nucleósidos. Estas enzimas no se encuentran en mamíferos pero son necesarias para la recuperación de nucleósidos en algunos protozoarios. Algunos parásitos protozoarios usan nucleósido fosforilasas en lugar de o además de nucleósido hidrolasas para este fin. Cabe esperar que los inhibidores de nucleósido hidrolasas y fosforilasas interfieran con el metabolismo del parásito y puedan por lo tanto emplearse útilmente contra parásitos protozoarios.

45 [0008] La MTAP y MTAN actúan en la ruta de la biosíntesis de poliaminas, en la recuperación de purina en mamíferos y en las rutas de percepción de quórum en bacterias. La MTAP cataliza la fosforilisis reversible de la 5'-metiltioadenosina (MTA) a adenina y 5-metiltio- α -D-ribosa-1-fosfato (MTR-1P). La MTAN cataliza la hidrólisis reversible de MTA a adenina y 5-metiltio- α -D-ribosa y de S-adenosil-L-homocisteína (SAH) a adenina y S-ribosil-homocisteína (SRH). La adenina formada se recicla posteriormente y se convierte en nucleótidos. Esencialmente, la única fuente de adenina libre en la célula humana es un resultado de la acción de estas enzimas. 50 Posteriormente la MTR-1P se convierte en metionina por acciones enzimáticas sucesivas.

[0009] La MTA es un subproducto de la reacción que implica la transferencia del grupo aminopropilo desde la S-adenosilmetionina descarboxilada a la putresceína durante la formación de la espermidina. La reacción la cataliza la espermidina sintasa. La espermidina sintasa es muy sensible a la inhibición de productos por acumulación de MTA. 55 Por lo tanto, la inhibición de MTAP o de MTAN limita gravemente la biosíntesis de poliamina y la ruta de recuperación para la adenina en las células. Del mismo modo, la MTA es el subproducto de la síntesis bacteriana de lactonas de homoserina acilada a partir de proteínas transportadores de S-adenosilmetionina (SAM) y acil-acilo en las que la lactonización posterior produce la liberación de MTA y lactona de homoserina acilada. La lactona de homoserina acilada es una molécula de percepción de quórum bacteriana en bacterias que está implicada en la virulencia bacteriana contra tejidos humanos. Un estudio reciente ha identificado un segundo sistema de comunicación (autoinductor 2, AI-2) que es común tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas y por tanto se ha propuesto como una "señal universal" que actúa en la comunicación célula a célula interespecies. De nuevo, la MTAN genera S-ribosil-homocisteína (SRH) que es la precursora de AI-2. La inhibición de MTAN o de MTAP en microbios impedirá la eliminación de MTA y someterá a la ruta para la inhibición del producto, disminuyendo así la producción de 60 la ruta de percepción de quórum y la disminución de la virulencia de infecciones microbianas. La inhibición de MTAN

en microbios impedirá la formación de SRH, disminuyendo la producción de la segunda ruta de percepción de quórum.

[0010] La insuficiencia de MTAP debido a delección genética se ha descrito en muchos tumores. La pérdida de la función enzimática de MTAP en estas células se sabe que se debe a delecciones homocigotas en el cromosoma 9 de los genes supresores de MTAP y *p16/MTS1* estrechamente relacionados. Dado que la ausencia de *p16/MTS1* es probablemente la responsable de los tumores, la falta de actividad de MTAP es una consecuencia de la delección genética y causante del cáncer. Sin embargo, la ausencia de MTAP altera el metabolismo de purina en estas células de manera que pueden depender principalmente de la ruta *de novo* para su aporte de purinas. Esto hace a estas células inusualmente sensibles a inhibidores como metotrexato, alanosina y azaserina, que bloquean la ruta *de novo*. Por lo tanto, una terapia de combinación de metotrexato, alanosina o azaserina con un inhibidor de MTAP tendrá propiedades antitumorales inusualmente eficaces.

[0011] Los inhibidores de MTAP serían también muy eficaces contra infecciones parasitarias, tales como la malaria, que infectan a glóbulos rojos (RBC, por las siglas Red Blood Cell en inglés), dado que carecen de la ruta *de novo* para la biosíntesis de purina. Los parásitos protozoarios dependen por completo de las purinas producidas por la ruta de recuperación para su crecimiento y propagación. Por lo tanto, los inhibidores de MAP destruirán a estos parásitos sin tener ningún efecto negativo sobre los RBC hospedadores ya que los RBC son células definitivamente diferenciadas y no sintetizan purinas, producen poliaminas o se multiplican.

[0012] La parte imino glucídica de los compuestos descritos en las memorias descriptivas de las patentes indicadas anteriormente posee el átomo de nitrógeno localizado entre C-1 y C-4 para formar compuestos 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol. La localización de átomo de nitrógeno en el anillo ribitol puede ser crítica para la unión a enzimas. Además, la localización del enlace entre el resto glucídico y el análogo de base nucleósido puede ser crítica para la actividad inhibidora enzimática. Los compuestos descritos anteriormente poseen este enlace en el C-1 del anillo glucídico.

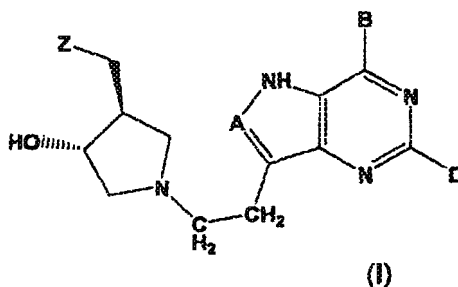
[0013] Los solicitantes también han desarrollado otros inhibidores de nucleósido fosforilasa y nucleosidasa, en los que la localización del átomo de nitrógeno en el anillo glucídico varía y, adicionalmente, en los que dos átomos de nitrógeno forman parte del anillo glucídico. También se han investigado modos alternativos para unir la parte glucídica y el análogo base, dando como resultado una clase de inhibidores en las que el resto glucídico se une al análogo de base nucleósido mediante un puente metileno. En el documento WO 2004/018496 se describen estos otros inhibidores.

[0014] Sin embargo, aún permanece una necesidad continua de nuevos inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN, y NH. En particular, los solicitantes han descubierto ahora que, unidos a etileno, los análogos de los compuestos unidos a metileno mencionados anteriormente son sorprendentemente fuertes inhibidores de PNP. Se espera que la misma clase de compuestos sean inhibidores de PPRT, MTAP, MTAN y NH.

[0015] Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH, o al menos proporcionar una alternativa útil.

Declaraciones de la invención

[0016] Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



45

en la que:

50 A es N o CH;
 B es OH o NH₂;
 D es H, OH, NH₂ o SCHg; y
 Z es OH o SQ, en el que Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo, un grupo alcoxi (en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente), un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo de ácido

carboxílico, un grupo éster carboxilato de alquilo y un grupo alquilitio;

o un tautómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una forma de éster de los mismos.

5 **[0017]** Preferentemente, A es CH. Como alternativa, A puede ser N.

[0018] También se prefiere que B sea OH. Como alternativa, B es NH₂.

[0019] Adicionalmente, se prefiere que D sea H. Como alternativa, D puede ser preferentemente NH₂, OH o SCH₃.

10

[0020] En algunos compuestos preferidos de la invención Z es OH. En otros compuestos preferidos Z es SQ.

[0021] Son compuestos adicionalmente preferidos de la invención aquellos en los que Z es OH, A es CH, B es OH, y D es H o NH₂.

15

[0022] Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que Z es SQ, A es CH, B es NH₂ y D es H.

[0023] Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 20 (i) (3S,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (ii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (iii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
 (iv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-fluoroetiltiometil)-pirrolidina;
 (v) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-hidroxietiltiometil)-pirrolidina;
 25 (vi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;
 (vii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
 (viii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
 (ix) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)-pirrolidina;
 (x) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiimetiltiometil)-pirrolidina;
 30 (xi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclopentiltiometil)-pirrolidina;
 (xii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
 (xiii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
 (xiv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
 (xv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
 35 (xvi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
 (xvii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
 (xviii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)-pirrolidina;
 (xix) (3S,4S)-1-[(8-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (xx) (3S,4R)-1-[(8-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 40 (xxi) (3S,4S)-1-[(8-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (xxii) (3S,4R)-1-[(8-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (xxiii) (3S,4S)-1-[(8-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (xxiv) (3S,4S)-1-[(8-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (xxv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 45 (xxvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
 (xxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)-pirrolidina;
 (xxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (xxix) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
 (xxx) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;
 50 (xxxi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
 (xxxii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
 (xxxiii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
 (xxxiv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
 (xxxv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
 55 (xxxvi) (3S,4R)-9-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
 (xxxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
 (xxxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
 (xxxix) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (xl) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
 60 (xli) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (xlii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
 (xliiii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
 (xliv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
 (xlv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina; y
 65 (xlvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

[0024] En un segundo aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

5 **[0025]** Los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir la purina fosforribosiltransferasa, la purina nucleósido fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin nucleosidasa y/o la nucleósido hidrolasa.

10 **[0026]** Las enfermedades o afecciones incluyen cáncer, infecciones bacterianas y protozoarias y enfermedades mediadas por células T tales como soriasis, artritis y rechazo de trasplante.

[0027] En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de estas enfermedades o afecciones.

15 **[0028]** En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I).

Descripción detallada

20 **Definiciones**

[0029] El término "alquilo" pretende incluir grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. La misma terminología se aplica al resto no aromático de un radical aralquilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen: grupo metilo, grupo etilo, grupo *n*-propilo, grupo *iso*-propilo, grupo *n*-butilo, grupo *iso*-butilo, grupo *sec*-butilo, grupo *t*-butilo, grupo *n*-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo *n*-hexilo y grupo 1-metil-2-etilpropilo.

[0030] El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 4 a 18 átomos de carbono e incluye radicales heteroaromáticos. Los ejemplos incluyen grupos monocíclicos, así como grupos condensados, tales como grupos bicíclicos y grupos tricíclicos. Algunos ejemplos incluyen grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo azuleno, grupo heptaleno, grupo bifenilo, grupo indaceno, grupo acenaftilo, grupo fluoreno, grupo fenaleno, grupo fenantreno, grupo antraceno, grupo ciclopentacicloocteno, grupo benzocicloocteno, grupo piridilo, grupo pirrolilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo benzimidazolilo, grupo indoilo, grupo isoindolilo, grupo indolizino, grupo purinilo, grupo indazolilo, grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo oxazolilo y grupo isoxazolilo.

[0031] El término "aralquilo" se refiere a un radical alquilo que porta un sustituyente arilo.

40 **[0032]** El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0033] Pueden prepararse profármacos de los compuestos de fórmula (I) modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de manera que las modificaciones se escindan *in vivo* para dar el compuesto precursor. El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a un derivado farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I), de tal forma que una biotransformación *in vivo* del derivado da el compuesto como se define en la fórmula (I).

[0034] La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende aplicarse a sales no tóxicas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos, incluyendo, por ejemplo, las siguientes sales de ácido: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, *p*-toluenosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y undecanoato.

[0035] El término "paciente" incluye seres humanos y animales no humanos.

60 **Descripción de compuestos inhibidores**

[0036] Los compuestos de la invención unidos a etileno son sorprendentemente fuertes inhibidores de PNP. Una clase de compuestos inhibidores de PNP que contienen uniones metileno se describen en la solicitud PCT de los solicitantes WO 2004/018496. Los compuestos unidos a metileno se diseñaron para ajustar los estados de transición completamente disociados de la PNP humana y la PNP de *Plasmodium falciparum*. Los solicitantes han realizado investigaciones detalladas de esta clase unida a metileno.

[0037] Basándose en su conocimiento particular de la enzima PNP y de las actividades de los compuestos unidos a metileno, los solicitantes no habrían esperado que los compuestos unidos a etileno fuesen fuertes inhibidores de PNP, o que ni siquiera mostrasen alguna actividad inhibidora contra PNP. Previamente se consideró que la presencia del átomo de carbono extra en el enlace haría inactiva a la clase de etileno. Se pensó que la inclusión de un átomo de carbono extra en el enlace alargaría la distancia entre el resto mimético de ribosa (el resto amina) y la base más allá de la longitud que se ha observado que es óptima para la inhibición de la enzima PNP. La técnica anterior y el conocimiento especial previo de los solicitantes de la enzima PNP realmente desaconsejaban la síntesis e investigación de las actividades de los compuestos unidos a etileno. Sin embargo, a pesar de que el enlace estaba fuera de la longitud óptima supuesta, los compuestos de la invención demostraron ser sorprendentemente fuertes inhibidores de la PNP humana. De hecho, un compuesto de la invención (Compuesto 1) tiene una K_i^* para la PNP humana de $0,46 \pm 0,05$ nM, una fuerza suficiente para tener potencial terapéutico.

Síntesis de compuestos inhibidores

[0038] Los compuestos pueden prepararse por cualquier método. Sin embargo, se preparan preferentemente sintetizando independientemente el resto amina y la parte base, y después uniendo la parte base al átomo de nitrógeno en el anillo del resto amina. En una realización preferida, el enlace etileno se construye sobre la parte base en forma de un resto acetaldehído 2-sustituido y después se une al resto amina mediante una reacción de amidación reductora.

Aspectos generales

[0039] Los compuestos de la invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sales.

[0040] Se apreciará que la representación de un compuesto de fórmula (I), en la que B y/o D es un grupo hidroxilo, es de la forma tautomérica de tipo enol de una correspondiente amida y esta existirá en gran medida en forma amida. El uso de la representación tautomérica de tipo enol es simplemente para permitir menos fórmulas estructurales para representar los compuestos de la invención.

[0041] Los compuestos activos pueden administrarse a un paciente mediante una diversidad de vías, incluyendo la vía oral, vía parenteral, pulverización para inhalación, vía tópica, vía rectal, vía nasal, vía bucal o mediante un depósito implantado. La cantidad del compuesto a administrar variará ampliamente de acuerdo con la naturaleza del paciente y la naturaleza y grado del trastorno a tratar. Típicamente la dosificación para un ser humano adulto estará en el intervalo de menos de 1 a 1000 miligramos, preferentemente de 0,1 a 100 miligramos. La dosificación específica necesaria para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, etc. del paciente.

[0042] Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones y dispersiones. Tales preparaciones son bien conocidas en la materia así como otros regímenes de dosificación oral o indicados en el presente documento. En la forma de comprimido los compuestos pueden comprimirse con bases para convencionales para comprimidos, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con un aglutinante, un agente disgregante y un lubricante. El aglutinante puede ser, por ejemplo, almidón de maíz y gelatina, el agente disgregante puede ser almidón de patata o ácido algínico y el lubricante puede ser estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, pueden emplearse diluyentes tales como lactosa y almidón de maíz deshidratado. Pueden añadirse otros compuestos tales como colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

[0043] Cuando para el uso oral se requieren suspensiones acuosas, el ingrediente activo puede combinarse con vehículos tales como agua y etanol y pueden usarse agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o tensioactivos. También pueden añadirse colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

[0044] Los compuestos también pueden administrarse por inyección en un diluyente fisiológicamente aceptable tal como agua o solución salina. El diluyente puede comprender uno o más de un ingrediente tal como etanol, propilenglicol, un aceite o un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

[0045] Los compuestos también pueden administrarse por vía tópica. Para la administración tópica de los compuestos los vehículos incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, compuestos de propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Los compuestos pueden presentarse como ingredientes en lociones o cremas, para administración tópica en la piel o en las membranas mucosas. Tales cremas pueden contener los compuestos activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de éster cetílico, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0046] Los compuestos también pueden administrarse mediante sistemas de liberación prolongada. Por ejemplo,

pueden incorporarse en un comprimido o cápsula de disolución lenta.

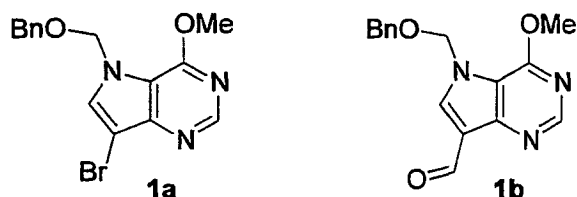
Ejemplos

- 5 **[0047]** Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Debe apreciarse que la invención no se limita a los ejemplos.

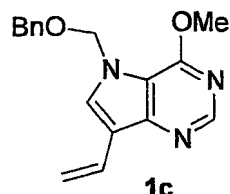
Ejemplo 1: Síntesis de (3S,4S)-1-[2-(9-Desaza-hipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (**1**) [DAD-Et-Immucillin-H]

10

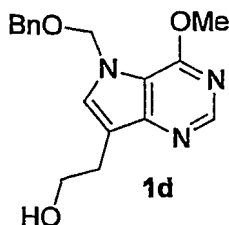
[0048]



- 15 **[0049]** Se añadió *n*-butillitio (5,30 ml de una solución 1,3 M en hexanos, 6,90 mmol) a una solución de bromuro **1a** (2,00 g, 5,75 mmol) en éter dietílico (40 ml) y anisol (16 ml), en una atmósfera de argón a -78 °C. La cromatografía de capa fina confirmó que no quedaba ningún material de partida. Se añadió dimetilformamida (4,4 ml, 57,5 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (200 ml) y la solución se lavó con agua (100 ml), se secó y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto **1b** (1,20 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20

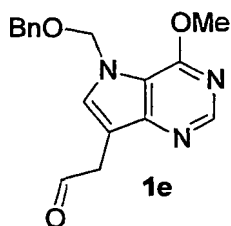


- 25 **[0050]** Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,20 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. Se añadió *n*-butillitio (1,94 ml de una solución 1,3 M en hexanos, 2,52 mmol) para dar una solución de color amarillo, que se agitó durante 15 minutos. Se añadió el aldehído **1b** (0,500 g, 1,68 mmol) en forma de un sólido, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto **1c** (0,450 g, 91%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

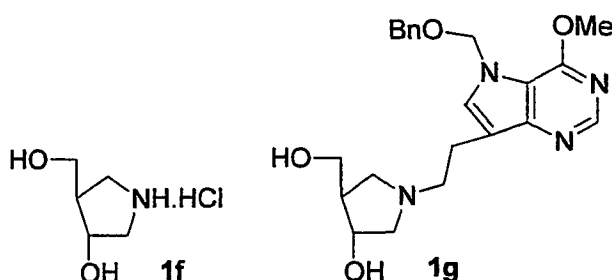


30

- [0051]** Se añadió borano-sulfuro de dimetilo (3,12 ml, 32,9 mmol) a una solución del alqueno **1c** (0,970 g, 3,29 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) en una atmósfera de argón y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se disolvió hidróxido sódico (1,97 g, 49,3 mmol) en agua (4 ml) y después se añadió lentamente éter dietílico (2 ml) a la solución a 0 °C. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (30% p/p, 8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió diclorometano (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml), se secó y el disolvente se eliminó. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice dio el compuesto **1d** (0,670 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco.
- 35



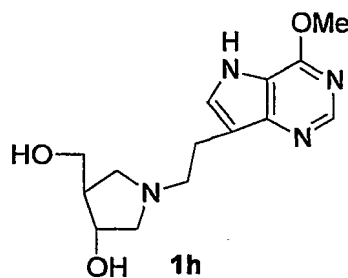
[0052] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (176 mg, 0,415 mmol) se añadió a una solución del alcohol **1d** (100 mg, 0,319 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, dando un precipitado de color amarillo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto **1e** (41 mg, 41%). Esta reacción se repitió con 460 mg del alcohol **1d**, pero se dejó durante únicamente 2 minutos con el oxidante y la purificación se realizó rápidamente. El rendimiento del compuesto **1e** se aumentó al 71%, aunque este material no se mostró tan puro según espectroscopia RMN.



10

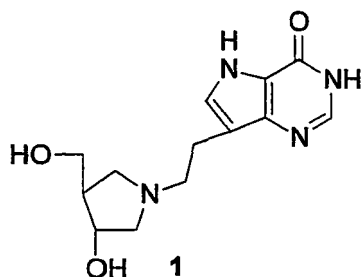
[0053] Se añadió el aldehído **1e** (110 mg, 0,354 mmol) a una solución de la amina **1f** (60 mg, 0,389 mmol; referencia 1) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (29 mg, 0,460 mmol) a la solución, que se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se absorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, dando el compuesto **1g** (20 mg, 14%) en forma de una goma de color castaño.

15



[0054] Se añadió paladio al 10% sobre carbono (20 mg) a una solución de **1g** (13 mg, 0,0315 mmol) en etanol (1 ml) y metanol saturado con amoníaco (0,5 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto **1h** (5 mg, 54%) en forma de una goma de color castaño.

20



[0055] El compuesto **1h** (4 mg, 0,137 mmol) se calentó a reflujo en ácido clorhídrico concentrado (1 ml) durante 2 horas. El disolvente se eliminó para dar el compuesto **1** sal clorhidrato de (DAD-Et-Immucillin-H) (3 mg, 73%) en forma

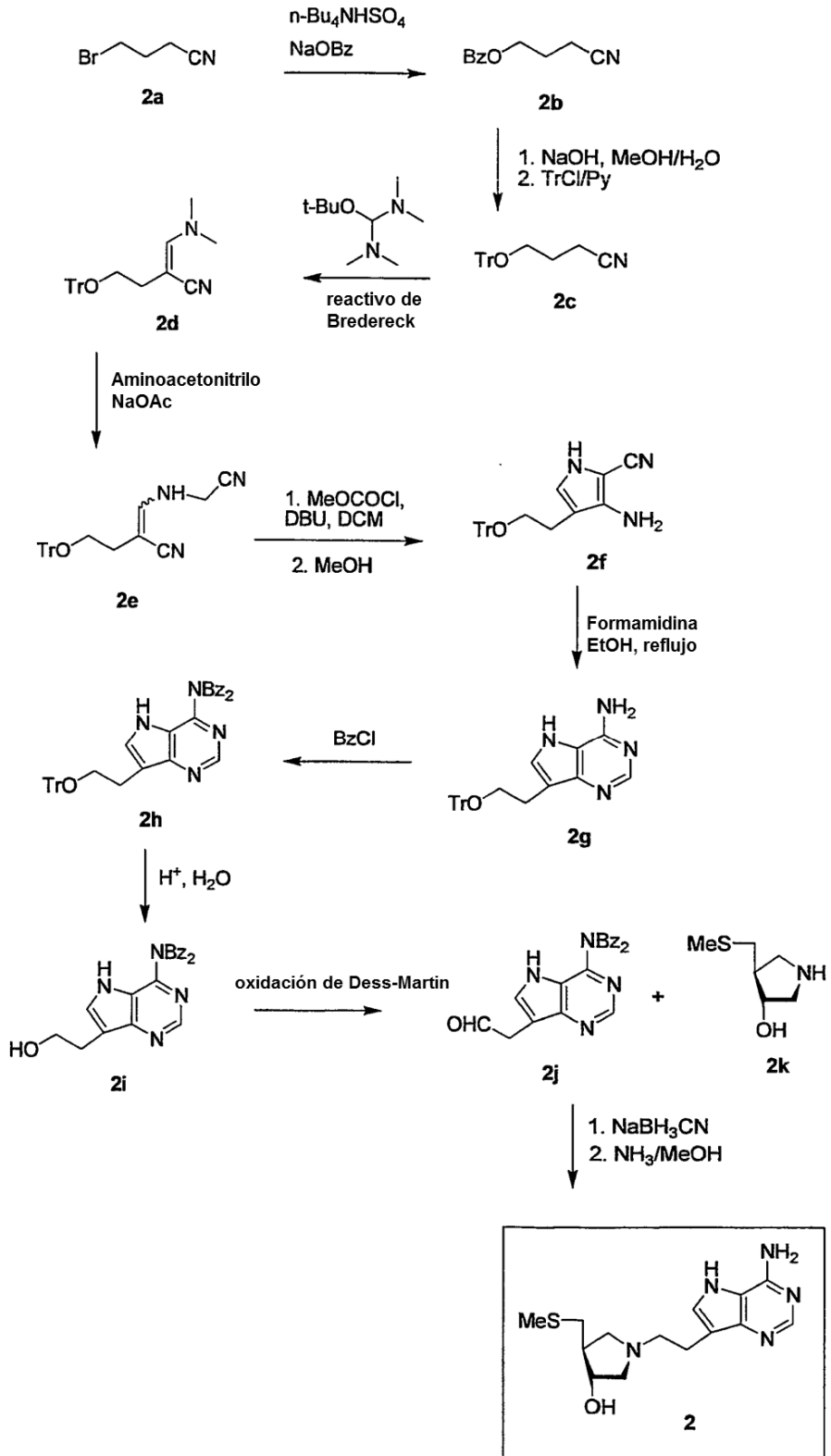
25

de un sólido de color blanco.

Ejemplo 2: Síntesis de (3S,4R)-1-[2-(9-Desaza-adenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (2)
[Metiltio-DAD-Et-Immucillin-A]

5

[0056]



Benzoato de 3-cianopropilo (2b)

[0057] Una mezcla de bromobutironitrilo (**2a**) (7,45 g, 50,3 mmol), benzoato sódico (14,5 g, 101 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (34,2 g, 101 mmol) y tamices moleculares (1 g) en acetona seca (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través del lecho de celite y se concentró a sequedad. Se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat., seguido de agua, se secó y se concentró. La cromatografía (EtOAc:éter de petróleo, 1:4) proporcionó 9,5 g (100%) de (**2a**) en forma de un sirope transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02-8,12 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 3H), 4,42 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,13 (m, 2H); RMN ¹³C δ 171,5 (C), 166,7 (C), 134,0 (CH), 133,6 (CH), 130,5 (CH), 130,1 (CH), 130,0 (CH), 128,9 (CH), 119,3 (C), 63,1 (CH₂), 25,4 (CH₂), 14,8 (CH₂).

4-(Tritiloxi)butanonitrilo (2c)

[0058] A una mezcla de benzoato (**2b**) (9,5 g, 50,2 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió agua (20 ml) y NaOH 2 M (10 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 M (10 ml), se agitó durante 15 min, después se concentró a sequedad y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El material en bruto en piridina seca se trató con cloruro de tritilo (10,49 g, 37,6 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se concentró a sequedad. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. La cromatografía (EtOAc:éter de petróleo, 1:9) dio el derivado de tritilo (**2c**), 15 g (91%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20-7,42 (m, 15H), 3,21 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,85-1,9 (m, 2H); RMN ¹³C δ 147,3 (C), 144,3 (C), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 119,9 (C), 87,2 (C), 61,7 (CH₂), 26,7 (CH₂), 14,8 (CH₂).

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

[0059] Se disolvió el derivado de tritilo (**2c**) (1 g, 3,05 mmol) en DMF seca (15 ml). Se añadió reactivo de Bredereck (0,84 g, 4,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C en un matraz con un tapón durante 1 h. Se añadió una vez más reactivo de Bredereck (0,84 g, 4,84 mmol), la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 h y se concentró a sequedad. La cromatografía (EtOAc:éter de petróleo, 1:4) dio el derivado de dimetilamino (**2d**), 0,73 g (62,5%) en forma de un sirope transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,21-7,45 (m, 15H), 6,25 (s, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,26 (t, 2H); RMN ¹³C δ 151,2 (CH), 144,7 (C), 129,1 (CH), 128,2 (CH), 127,3 (CH), 122,9 (C), 87,0 (C), 69,7 (C), 63,9 (CH₂), 34,5 (CH₃), 28,4 (CH₂).

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

[0060] El compuesto (**2d**) (0,722 g, 1,888 mmol) se disolvió en metanol seco (50 ml). Se añadieron acetato sódico (1,239 g, 15,10 mmol) y bisulfato de aminoacetonitrilo (1,164 g, 7,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió cloroformo y después la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. La cromatografía (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) dio una mezcla de isómeros cis-trans (**2e**), 0,74 g (100%) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,22-7,44 (m, 30H), 6,61 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,86-5,94 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,26-2,32 (m, 4H); RMN ¹³C δ 146,7 (CH), 146,6 (CH), 143,0 (C), 142,2 (C), 127,6 (CH), 127,1 (CH), 126,9 (CH), 126,5 (CH), 126,1 (CH), 121,0 (C), 114,9 (C), 114,8 (C), 87,0 (C), 85,8 (C), 81,3 (C), 79,3 (C), 62,7 (CH₂), 61,5 (CH₂), 34,2 (CH₂), 33,9 (CH₂), 30,1 (CH₂), 27,7 (CH₂).

3-Amino-4-(2-(tritiloxi)etil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2f)

[0061] Se añadió DBU (1,7 ml, 11,28 mmol) a una solución agitada de nitrilo (**2e**) (0,74 g, 1,88 mmol) en diclorometano seco a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloroformato de metilo (0,44 ml, 5,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h. Después, se añadió metanol (4 ml) y después de 1 h, la solución resultante se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con HCl 2 M (20 ml), seguido de bicarbonato sódico ac. (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un sirope. La cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:2) dio el pirrol (**2f**), 0,508 g (68,6%) en forma de un sirope transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 15H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,18 (t, 2H); 2,49 (t, 2H); RMN ¹³C δ 142,9 (C), 141,8 (C), 127,7 (CH), 126,8 (CH), 126,1 (CH), 121,3 (CH), 114,2 (C), 110,3 (C), 86,2 (C), 63,4 (CH₂), 23,9 (CH₂).

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

[0062] Se disolvió pirrol (**2f**) (0,480 g, 1,220 mmol) en EtOH absol. (15 ml). Se añadió acetato de formamida (0,635 g, 6,10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La solución se concentró a sequedad. La cromatografía (acetato de etilo) dio (**2g**), 0,42 g (82%) en forma de un sirope solidificado. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,12-7,41 (m, 15H), 3,30-3,35 (m, 2H); 3,0 (t, 2H); RMN ¹³C δ 152,8 (C), 149,6 (CH), 146,0 (C), 144,6 (C), 130,2 (CH), 130,0 (CH), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 115,3 (C), 114,0 (C), 88,2 (C), 65,1 (CH₂), 25,8 (CH₂).

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

[0063] Se disolvió pirrolo-pirimidina (**2f**) (0,4 g, 0,951 mmol) en piridina seca (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de benzoílo (2 ml, 17,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h. La solución resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, seguido de bicarbonato sódico ac., se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un sirope. La cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:4) dio un material sobre -N-benzoilado en forma de un sirope. Éste se disolvió en MeOH seco (20 ml) y se trató con trietilamina (1 ml). La solución se agitó a TA durante 17 h y se concentró a sequedad. La cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:2) dio (**2h**), 0,53 g (89%) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,4 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,8-8,0 (m, 4H), 7,13-7,49 (m, 21H), 3,4 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); RMN ¹³C δ 171,5 (C), 167,5 (C), 151,7 (C), 148,8 (CH), 144,8 (C), 142,8 (C), 133,8 (CH), 132,2 (CH), 131,3 (CH), 130,4 (CH), 130,2 (CH), 129,1 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 127,3 (CH), 116,3 (C), 114,4 (C), 87,0 (C), 63,9 (CH₂), 24,9 (CH₂).

N-Benzoil-N-(7-(2-hidroxietil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)benzamida (2i)

[0064] Se disolvió un derivado de N-benzoílo (**2h**) (0,2 g, 0,318 mmol) en ácido acético ac. (80%, 5 ml) y se agitó a 60 °C durante 4 h. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar un sirope. La cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:1) dio (**9**), 111 mg (90%) en forma de un sirope transparente.

N-Benzoil-N-(7-(2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)benzamida (2j)

[0065] Se disolvió el alcohol (**2i**) (78 mg, 202 μmol) en diclorometano seco (5 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (1,5 equiv., 128 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La solución resultante se diluyó con éter y se trató con NaOH 1 M. Después de 15 min, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un sirope. La cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo, 1:1) dio (**2j**), 71 mg (92%) en forma de un sirope transparente.

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

[0066] Puede acoplarse el derivado de acetaldehído (**2j**) con la (3S,4R)-3-hidroxi-4-metiltiometilpirrolidina (**2k**) por aminación reductora, usando cianoborohidruro sódico en metanol a temperatura ambiente, siguiendo la metodología indicada en Evans y col., J. Med. Chem., 48 (2005) 4679 - 4689, (véase el Esquema 1), y después los grupos protectores de N-benzoílo pueden eliminarse por tratamiento del producto con amoniaco metanólico, para producir el compuesto del título (**2**).

Ejemplo 3: Estudios de inhibición

[0067] Para la PNP humana se determinaron las constantes de disociación inicial (K_i) y de equilibrio (K_i^*) de DAD-Et-Immucillin-H.

[0068] Las constantes de disociación inhibitoras para la fosforolisis de inosina se basaron en mediciones de velocidad de reacción inicial y del equilibrio con diversas concentraciones inhibitoras (Miles, R. W., Tyler, P. C., Furneaux, R. H., Bagdassarian, C. K. y Schramm, V. L. (1998) One-third-the-sites transition state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase, Biochemistry 37, 8615-8621; Morrison, J. F. and Walsh, C. T. (1988) The behaviour and significance of slow-binding enzyme inhibitors, Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 61, 201-301). Las reacciones comenzaron añadiendo huPNP (1,4 nM) a mezclas de reacción (25 °C) que contenían inosina 1 mM en KHPO₄ 50 mM pH 7,4 con xantina oxidasa a 60 mU/ml. La hipoxantina formada por la fosforolisis de inosina se oxidó a ácido úrico y se controló espectrofotométricamente a 293 nm (coeficiente de extinción para el ácido úrico $\epsilon_{293}=12,9 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). La concentración enzimática se ajustó para proporcionar cambios de absorbancia que no superaban 1,0 durante el tiempo necesario para caracterizar los equilibrios de inhibición de aparición lenta inicial y final. El gran exceso de sustrato y la reducción continuada del producto proporcionaron condiciones de velocidad inicial prolongadas. En la mayoría de los casos, la concentración del compuesto inhibidor era >10 veces mayor que la concentración de la enzima que se requería para el análisis simple de la inhibición de la unión fuerte de aparición lenta de dos etapas (Morrison, J. F. and Walsh, C. T. (1988) The behavior and significance of slow-binding enzyme inhibitors, Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 61, 201-301). La constante de inhibición K_i describe el equilibrio reversible entre la enzima del inhibidor (compuesto 1) para la etapa de unión inicial del inhibidor. La K_i se determinó ajustando las velocidades iniciales a diferentes concentraciones de inhibidor con respecto a la ecuación para la inhibición competitiva: $v_i = (k_{cat} \times S)/(K_m(1 + I/k_i) + S)$, en la que v_i es la velocidad de reacción inicial, k_{cat} es el número de renovación catalítica, K_m es la constante de Michaelis, K_i es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor (EI), I es la concentración del inhibidor y S es la concentración del sustrato. La constante de disociación para el complejo formado después del equilibrio de aparición lenta (K_i^*) se determinó mediante $v = (k_{cat} \times S)/(K_m(1 + I/K_i^*) + S)$, en la que v es la velocidad de reacción en estado de equilibrio estacionario y las otras variables son las mismas que las indicadas anteriormente.

[0069] Se encontró que las constantes de disociación inicial (K_i) y del equilibrio (K_i^*) del Compuesto 1 para huPNP eran $1,6 \pm 0,3$ nM y $0,46 \pm 0,05$ nM, respectivamente.

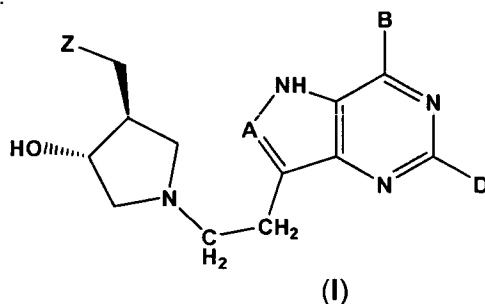
[0070] Aunque la invención se ha descrito a modo de ejemplo, debe apreciarse que pueden realizarse variaciones o modificaciones sin alejarse del alcance de la invención.

Aplicabilidad industrial

[0071] La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH. Se espera por tanto que los compuestos sean útiles en el tratamiento de enfermedades en las que es deseable la inhibición de PNP, PPRT, MTAP, MTAN y/o NH. Tales enfermedades incluyen cáncer e infección bacteriana, infección protozoaria o enfermedades mediadas por células T.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

en la que:

A es N o CH;

B es OH o NH₂;

10 D es H, OH, NH₂ o SCH₃; y

Z es OH o SQ, en el que Q es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, estando cada uno ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo de ácido carboxílico, un grupo éster carboxilato de alquilo y un grupo alquilio;

15 o un tautómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una forma éster del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es CH.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es N.

20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es OH.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es NH₂.

25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que D es H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es CH y D es H.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que D es NH₂, OH o SCH₃.

30

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es OH.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Z es SQ.

35 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es OH, A es CH, B es OH y D es H o NH₂.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es SQ, A es CH, B es NH₂ y D es H.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo:

40

(i) (3S,4S)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;

(ii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;

(iii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiliometil)-pirrolidina;

(iv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-fluoroetiltiliometil)-pirrolidina;

45

(v) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(2-hidroxiethyltiliometil)-pirrolidina;

(vi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;

(vii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;

(viii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;

(ix) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclohexiltiometil)-pirrolidina;

50

(x) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclohexilmetiltiometil)-pirrolidina;

(xi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(ciclopentiltiometil)-pirrolidina;

(xii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;

(xiii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;

(xiv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;

- (xv) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xvi) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xvii) (3S,4 R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xviii) (3S,4R)-1-[(9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)-pirrolidina;
- 5 (xix) (3S,4S)-1-[(9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xx) (3S,4R)-1-[(9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxi) (3S,4S)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxii) (3S,4R)-1-[(9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxiii) (3S,4S)-1-[(9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- 10 (xxiv) (3S,4S)-1-[(9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xxv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xxvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metilpirrolidina;
- (xxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(benciltiometil)-pirrolidina;
- (xxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- 15 (xxix) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(etiltiometil)-pirrolidina;
- (xxx) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(propiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(isopropiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(butiltiometil)-pirrolidina;
- (xxxiii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(feniltiometil)-pirrolidina;
- 20 (xxxiv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-fluorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxv) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvi) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-clorofeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxvii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(4-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- (xxxviii) (3S,4R)-1-[(8-aza-9-desazaadenin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(3-metilfeniltiometil)-pirrolidina;
- 25 (xxxix) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xl) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- (xli) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaguanin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina;
- (xliiii) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina;
- 30 (xliv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazahipoxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina;
- (xlv) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-pirrolidina; y
- (xlvi) (3S,4S)-1-[(8-aza-9-desazaxantin-9-il)etil]-3-hidroxi-4-(metiltiometil)-pirrolidina.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el compuesto de la reivindicación 1 es uno en el que Z es OH, A es CH, B es OH, and D es H o NH₂.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el compuesto de la reivindicación 1 es uno en el que Z es SQ, A es CH, B es NH₂ y D es H.

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como un medicamento.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir la purina fosforribosiltransferasa, la purina nucleósido fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin nucleosidasa y/o la nucleósido hidrolasa.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es deseable inhibir la purina fosforribosiltransferasa, la purina nucleósido fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin fosforilasa, la 5'-metiltioadenosin nucleosidasa y/o la nucleósido hidrolasa

20. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 o el uso según la reivindicación 19 en el que la enfermedad o afección es cáncer, infección bacteriana, infección protozoaria o una enfermedad mediada por células T.

21. El compuesto para uso o el uso de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la enfermedad mediada por células T es soriasis, artritis o rechazo de trasplante.

22. El compuesto para uso o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el compuesto de la reivindicación 1 es uno en el que Z es OH, A es CH, B es OH y D es H o NH₂.

23. El compuesto para uso o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el compuesto de la reivindicación 1 es uno en el que Z es SQ, A es CH, B es NH₂ y D es H.

65

24. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un 2-(9-desazapurin-9-il)acetaldehído, o una forma protegida del mismo, se acopla por aminación reductora a (3R,4S)-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina.
- 5 25. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un 2-(9-desaza-purin-9-il)acetaldehído, o una forma protegida del mismo, se acopla por aminación reductora a una (3R,4S)-3-hidroxi-4-alquil-, 4-aralquil- o ariltiometilpirrolidina, en la que los grupo alquil-, aralquil- o arilo están cada uno opcionalmente sustituidos.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5985848 A [0002]
- US 6086722 A [0002]
- US 6228847 B [0002]
- WO 2000061783 A [0003]
- WO 2002018371 A [0003]
- WO 2003080620 A [0004]
- WO 2004018496 A [0004] [0013] [0036]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **Evans et al.** *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 4679-4689 [0066]
- **Miles, R. W. ; Tyler, P. C. ; Furneaux, R. H. ; Bagdassarian, C. K. ; Schramm, V. L.** One-third-the-sites transition state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase. *Biochemistry*, 1998, vol. 37, 8615-8621 [0068]
- **Morrison, J. F. ; Walsh, C. T.** The behaviour and significance of slow-binding enzyme inhibitors. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, vol. 61, 201-301 [0068]
- **Morrison, J. F. ; Walsh, C. T.** The behavior and significance of slow-binding enzyme inhibitors. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, vol. 61, 201-301 [0068]

15