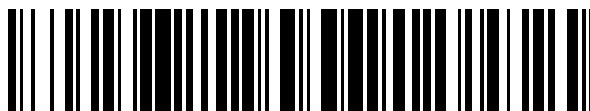


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 931**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765174 .3**

96 Fecha de presentación: **11.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2044070**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Derivados Purina como Agonistas A2a**

30 Prioridad:

13.07.2006 EP 06117168

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**FAIRHURST, ROBIN, ALEC y
TAYLOR, ROGER, JOHN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 393 931 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 Purina como Agonistas A2a

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

En un primer aspecto la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

- 5 1- ((R) -1 -{6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- (2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 10 3 - [3 - ((R) -1 -{6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 15 4 - (3 -{((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 20 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxitetrahidro- furan-2-il] -9H- purin-2-il)pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi- tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 25 1- ((R) -1 -{6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2- il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 - (6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 30 3 - [3 - ((R) -1 -{6- (2,2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -Etil- isoxazo) -5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 35 4 - (3 -{((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 40 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro- furan-2-il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;

- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxi-tetrahidro- furan-2-il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxitetrahidro- furan-2-il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 5 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -5-{3 -etil-isoxazol-5-il) -3,4 -dihidroxitetrahidro- furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 10 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il)-tetrahidrofuran-2-il] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- (2,2 - difenil- etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 15 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 20 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosufonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilarnino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il]-9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 25 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 30 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R,3R,4S,5S) -3,4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidrofuran-2-il)-6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -{3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9-{(2R,3R,4S,5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidrofuran-2-il)-6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 35 4 - (3 -{(R) -1 - [9- ((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)-6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il) -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 40 1-((R) -1 - [9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidrofuran-2-il)-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-Etifamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidrofuran-2-il)-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;

- 4 - (3 - ((R) -1 - [9g(2R,3R,4S,5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-6- ((S) -1- hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{((R) -1 - [9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-6- ((S) -1- hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 5 1- ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9-((2R,3R,4S,5R) -3,4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2Htetrazol- 5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1- ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2Htetrazol- 5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] -3 -piridin-3 -il-urea;
- 10 4 -{3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2Htetrazol- 5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] - ureido)-bencenosulfonamida;
- 3{3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((2R, 3R, 4S, 5R) -3,4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2Htetrazol- 5-il] -tetrahydro-furan-2-il]-9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] - ureido)-bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil- etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 15 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil- etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 20 4 - (3 -{((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 25 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il] -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 30 3 - (3 -{((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxoimidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il] -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxoimidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H-purin-2-il]-pirrolidin-3 -il] -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 35 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxoimidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il] - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxoimidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il] - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il)- 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 40 4 - (3 -{((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;

- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2-fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 5 1- ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 10 3 - (3 -{(R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 15 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 -{2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 20 1- ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - (9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil- etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 25 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-{(R)-1 - (9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 30 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 35 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 -{3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis-{4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 40 3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 5 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 10 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 15 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6-((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis-(4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 20 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 -((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pyrrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{8- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il} -pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 25 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -8- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 30 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - (9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 35 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 40 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;

- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 5 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6-{2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 10 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 - [(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6-{2,2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 15 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -{3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 20 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- (1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 25 1-((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3] triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 30 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1,2,3] triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximEti) -tetrazo) -2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 35 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2,2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximEti) -tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 40 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximEti) -tetrazo) -2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H-pu rin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;

4 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

5 1- ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;

1- ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea;

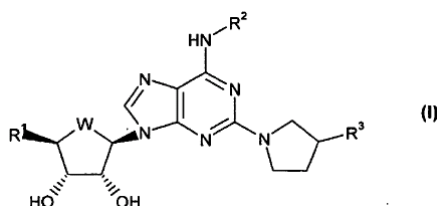
10 4 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis-(4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2,2 - Bis- fenil-etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5-etil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

15 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos anteriores son compuestos de la fórmula (I)



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

20 W es CH₂ o O con la condición que cuando W es O entonces R¹ no es un sustituyente unido a N;

R¹ es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene opcionalmente de 1 a 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, este grupo se sustituye opcionalmente por oxo, alcoxi C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, R^{1a} o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo;

25 R^{1a} es un anillo heterocíclico de 3 o 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 3 o 12 miembros se sustituye opcionalmente por halo, ciano, oxo, hidroxil, carboxil, amino, nitro, alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por aminocarbonilo;

30 R² es alquilo C₁-C₈ sustituido por OH, halogenarilo C₈-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, SO₂R⁵, Salquilo C₁-C₈, CN, halógeno O-aralquilo C₇-C₁₄, o O-alquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃ -C₁₅ opcionalmente sustituido por O-aralquilo C₇-C₁₄, grupo carbocíclico C₃ -C₁₅, O-alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o alquilo C₁-C₈, O-alquilo C₁-C₈, -SO₂-alquilo C₁-C₈, un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene opcionalmente de 1 a 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, este grupo se sustituye opcionalmente por el grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene opcionalmente de 1 a 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, aralquilo C₇-C₁₄, o arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por O-aralquilo C₇-C₁₄, o R² es un grupo carbocíclico C₃-C₅ opcionalmente sustituido por O-aralquilo C₇-C₁₄, grupo carbocíclico C₃ -C₁₅, Oalquilo C₁-C₈, o alquilo C₁-C₈, o

40 R² es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene opcionalmente de 1 a 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, este grupo se sustituye opcionalmente por el grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de

nitrógeno en el anillo y que contiene opcionalmente de 1 a 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, aralkilo C₇-C₁₄, o arilo C₈-C₁₄ opcionalmente sustituido por O-aralkilo C₇-C₁₄;

R³ se selecciona de NR^{3a}R^{3b}, NR^{3f}C(O)NR^{3g}R^{3h}, NHC(O)R^{3q}, y NHC(=NR^{3m})N(R³ⁿ)R^{3o};

R^{3a}, R^{3f} y R^{3h} son, independientemente, H, alquilo C₁-C₈ o arilo C₆-C₁₀;

- 5 R^{3b} es H, alquilo C₁-C₈ un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido por O-3;

R⁴ o arilo C₆-C₁₀;

- 10 R^{3g} es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO₂R⁵, CN, o O-3R⁴, o

R^{3g} es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, O-alquilo C₁-C₈, CN, -C(=NH)NH₂, SO₂R⁵, -halógeno o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido por O-3R⁴, o

- 15 R^{3g} es un aralkilo C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido por OH, O-alquilo C₁-C₈, halógeno arilo C₆-C₁₀, SO₂R⁵, CN, -C(=NH)NH₂, o O-arilo C₆-C₁₀, o

R^{3g} es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido por O-3R⁴;

R^{3m} es CN;

R³ⁿ es H o alquilo C₁-C₈;

- 20 R^{3o} es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por OH o por un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO₂R⁵, CN, o O-3R⁴, alcoxi C₁-C₈, aralkilo C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C₁-C₈, halogenarilo C₆-C₁₀, o O-arilo C₆-C₁₀, alcoxi C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, Oalquilo C₁-C₈ SO₂R⁵ o -halógeno;

- 25 R^{3p} es H, alquilo C₁-C₈ o aralkilo C₇-C₁₄;

R^{3q} es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, SO₂R⁵ o -halógeno o

R^{3q} es un aralkilo C₇-C₁₄ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, SO₂R⁵ o -halógeno o

- 30 R^{3q} es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido por O-3R⁴ o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido por O-3R⁴;

R⁴ se selecciona de OH, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por OH, CN, SO₂R⁵ o halógeno C(O)NHR^{3a}, O-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por halógeno NR^{4a}R^{4b}, NHC(O)R^{4c}, un C(O) -arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, O-alquilo C₁-C₈, -halógeno o SO₂R⁵;

- 35 R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son, independientemente, H, alquilo C₁-C₈ o arilo C₈-C₁₀; y

R⁵ es alquilo C₁-C₁ opcionalmente sustituido por halógeno arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₈, O-alquilo C₁-C₈, o NR^{3a}R^{3b}.

Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

- 40 "Opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa el grupo referido que se puede sustituir en una o más posiciones mediante cualquiera uno o cualquier combinación de los radicales mencionados adelante.

"Halo" o "halógeno", como se utiliza aquí, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C₁-C₈", como se utiliza aquí, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

"Alcoxi C₁-C₈", como se utiliza aquí, denota alcoxi de cadena recta o ramificada alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

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

10 "Alquilamino C₁-C₈" y "di(alquilo C₁-C₈)amino", como se utiliza aquí, denota amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈ como se definió aquí anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes.

"Alquilcarbonilo C₁-C₈" y "alcoxycarbonilo C₁-C₈", como se utiliza aquí, denota alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, respectivamente, como se definió aquí anteriormente unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

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

"Aralquilo C₇-C₁₄", como se utiliza aquí, denota alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, como se definió aquí anteriormente, sustituido por ariilo C₆-C₁₀ como se definió aquí anteriormente.

20 "Alquilaminocarbonilo C₁-C₈" y "cicloalquilaminocarbonilo C₃ -C₈", como se utiliza aquí, denota alquilamino C₁-C₈ y cicloalquilamino C₃ -C₈ respectivamente como se definió aquí anteriormente unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

25 "Grupo carbocíclico C₃ -C₁₅", como se utiliza aquí, denota un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, aromático o no aromático, tal como a ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo; o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo, de nuevo cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄.

"Anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre", como se utiliza aquí, puede ser, por ejemplo, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol.

30 "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre" como se utiliza aquí puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado o no saturado, tal como furanilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo.

35 A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra forma, la palabra "comprende", o variaciones, tal como "comprenden" o "que comprenden", se entenderá que implicaría la inclusión de un entero indicado o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

40 A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra forma, la palabra "comprende", o las variaciones, tal como "comprenden" o "que comprende", se entenderá que implicaría la inclusión de un entero indicado o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas. Como se entiende por un experto en la técnica solo las combinaciones de sustituyentes que son químicamente posibles son las realizaciones de la invención.

45 Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos descritos adelante en los Ejemplos.

Los estereoisómeros son aquellos compuestos en donde existe un átomo de carbono asimétrico. Los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como mezclas diastereoméricas. La presente invención abarca los isómeros R y S ópticamente activos individuales, así

como también mezclas de los mismos. Los isómeros individuales se pueden separar mediante los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía líquida de alto desempeño quiral (HPLC).

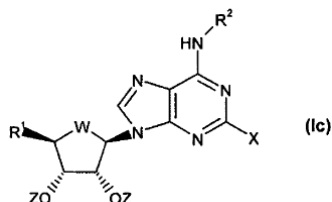
Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

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

Síntesis

- 10 Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ic)



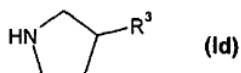
en donde

- 15 R¹, W y R² son como se definió aquí anteriormente;

Z es H o un grupo protector; y

X es un grupo saliente,

con un compuesto de la fórmula (Id)

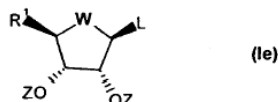


- 20 en donde

R³ es como se definió aquí anteriormente: y

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

El compuesto de la fórmula (Ic) se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ie)



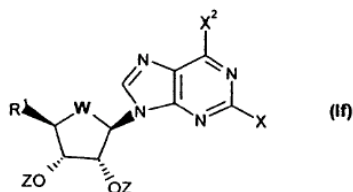
- 25

en donde

R¹ y Z son como se definió aquí anteriormente; y

L representa un grupo saliente o un derivado protegido del mismo con un 2, 6 -dihalopurina, por ejemplo, 2, 6-dicloropurina,

para proporcionar un compuesto de la fórmula (If)



en donde

R¹ y Z son como se definió aquí anteriormente; y

5 X y X² son halógeno.

El compuesto de la fórmula (If) se puede hacer reaccionar con R²NH₂ bajo condiciones convencionales para proporcionar el compuesto de la fórmula (Ic).

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas adelante y en los Ejemplos. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden prepara análogamente a las preparaciones
10 descritas en las aplicaciones de patente del Solicitante PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1, y GB 0505219.6. Las reacciones se pueden desarrollar en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá mediante aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las trasformaciones propuestas. Esto frecuentemente requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un
15 esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diversos sustituyentes en los 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 cuando se requiera como se entiende por un experto en la técnica, o en formas precursoras que se pueden elaborar finalmente en sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la técnica. Los
20 sustituyentes también se pueden agregar a diversas etapas a través de la secuencia sintética o después de la terminación de la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden utilizar manipulaciones del grupo funcional comúnmente utilizado para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de dichas manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona a un alcohol; la conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación
25 y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. También se pueden agregar sustituyentes utilizando reacciones comunes, tal como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Dichas manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen procedimientos y métodos para dichas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones del grupo funcional, así como también otras transformaciones comúnmente utilizadas en la
30 técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración principal en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección sensata del grupo protector utilizado para la protección de
35 los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de tal manera que cada uno de estos grupos protectores se puede retirar sin el retiro de otros grupos protectores en la misma molécula, o se pueden retirar diversos grupos protectores utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta autorizada que describe muchas alternativas para el practicante entrenado es T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups In
40 Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999). Aquellos expertos en la técnica entienden por qué solo las combinaciones de sustituyentes que son químicamente posibles son las realizaciones de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y vice versa, en una forma convencional. Los compuestos en forma de sal o libre se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden recuperar de las
45 mezclas de reacción y purificar en una forma convencional. Los isómeros, tal como estereoisómeros, se pueden obtener en una forma convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica del sustituido asimétricamente correspondiente, por ejemplo, materiales de partida, ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, estos activan el receptor de adenosina A2A, es decir, pueden actuar como agonistas

del receptor A2A. Se pueden demostrar sus propiedades como agonistas A2A utilizando el método descrito por L. J. Murphree et al in Mol Pharmacol, V ol. 61, pp. 455-462 (2002). Los derivados purina que actúan como agonistas del receptor A2A se describen también en los documentos WO 2006/074925, WO 2006/097260 WO 2006/045552, WO 99/67265 y WO 99/67263.

- 5 Los compuestos de los Ejemplos aquí adelante tienen valores K_i por debajo de 1.0 mM en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos C1 y C2 tienen valores K_i de 0.089 mM y 0.033 mM respectivamente.

Con respecto a la activación del receptor adenosina A2A, los compuestos de la fórmula (I), en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, aquí adelante alternamente denominado como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de las afecciones que responden a la activación del receptor adenosina A2A, particularmente afecciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o de obstrucción de las vías respiratorias, que resultan, por ejemplo, en la reducción de daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiper-reactividad bronquial, remodelamiento o progresión de la enfermedad. Las enfermedades y afecciones inflamatorias o de obstrucción de las vías respiratorias a las que se pueden aplicar la presente invención incluyen lesión aguda de pulmón (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón o de las vías respiratorias (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada con esto, enfisema, así como también exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias posterior a otra terapia de fármaco, en particular, otra terapia inhalada de fármaco. La invención también se puede aplicar al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o género que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarro croupus, bronquitis crónica o ftoinoide. Las enfermedades inflamatorias o de obstrucción de las vías respiratorias adicionales a las que se puede aplicar la presente invención incluyen neumoniosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvo) de cualquier tipo o género que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, chalicosis, 25 epitilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Otras enfermedades inflamatorias o de obstrucción de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o género que incluye asma intrínseca (no alérgica) y extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. El tratamiento del asma también se entiende como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y diagnosticados o que se pueden diagnosticar como "sibilancia de lactantes", una categoría establecida de pacientes de preocupación médica importante y ahora frecuentemente identificado como asmáticos de fase temprana o incipientes. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome de sibilancia de lactantes").

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

Con respecto a su actividad anti-inflamatoria, en particular, en relación con la inhibición de la activación de eosinófilo, también son útiles los agentes de la invención en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilo, por ejemplo, eosinofilia, en particular, trastornos relacionados con eosinófilo de las vías respiratorias (por ejemplo, que implica infiltración eosinófila mórbida de los tejidos pulmonar) que incluyen hipereosinofilia cuando afecta las vías respiratorias y/o pulmones, así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias consecuencia o concomitante al síndrome de Löffler, neumonía eosinófila, infestación parasítica (en particular metazoarios) (que incluye eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg -Strauss), granuloma eosinófilo y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción al fármaco.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigo vesicular, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

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

Adicionalmente, también se pueden utilizar los agentes de la invención para el tratamiento de fibrosis quística, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome inflamatorio del intestino, curación de heridas, nefropatía diabética como se describe en el documento WO05/107463, la reducción de la inflamación en el tejido trasplantado como se describe en el documento US 2005/182018, enfermedades inflamatorias provocadas por organismos patógenos como se describe en el documento WO 03/086408, y afecciones cardiovasculares como se describe en el documento WO 03/029264.

También, se pueden utilizar los agentes de la invención para evaluar la severidad de estenosis de arteria coronaria como se describe en el documento WO 00/078774 y se utilizan en conjunto con agentes formadores de imágenes radioactivos para formar imágenes de actividad coronaria y útiles en terapia adyuvante con angioplastia como se describe en el documento WO 00/78779.

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

Los agentes de la invención también son útiles en promover la curación de heridas en células epiteliales bronquiales como se describe en AJP-Lung, Vol. 290, pp. 849-855.

Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía adiabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, afecciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tal como glaucoma, daño de tejido/órgano isquémico de reperfusión y úlceras por presión.

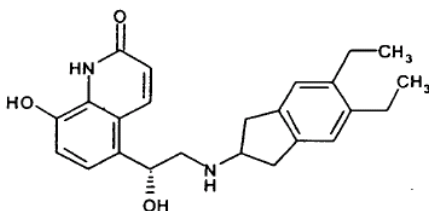
La efectividad de un agente de la invención en la inhibición de afecciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo de animal, por ejemplo, un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otras afecciones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

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

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

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides tal como budesonida, dipropionato beclametasona, propionato fluticasona, cidesonida o furoato de mometasona, o los

esteroides descritos en el documento WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroides, tal como aquellos 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, WO04/18429, WO04/19935 y WO04/26248; antagonistas LTB₄, tal como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, etanolamida LTB₄, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquellos descritos en el documento US5451700; los antagonistas LTD₄ incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48.252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24 -5913 y L-648051; inhibidores PDE4 tal como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) y aquellos descritos en 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, WO04/018465, WO04/019944, WO04/019945, WO04/045607 y WO04/037805; antagonistas del receptor adenosina A_{2B}, tal como aquellos descritos en el documento WO02/42298; y agonistas de adrenoceptor beta-2, tal como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma de sal o solvato o libre) de la fórmula (I) del documento WO 0075114, cuyo documento se incorpora aquí como referencia, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como también los compuestos (en forma de sal o solvato o libre) de la 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, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, WO04/39766, WO04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, EP1460064, 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 aquellos 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 anti-inflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen agonistas muscarínicos/agonistas del adrenoceptor beta-2 dual tal como aquellos descritos en los documentos US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 y WO 04/74812.

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

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores quimioquina, 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 CCR-5, tal como antagonistas Schering-Plough SC- 351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda, tal como cloruro de *N*-[[[4 - [[6, 7-dihidro-2- (4 -metilfenil) -5*H*-benzo-ciclohepten- 8-il)carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-*N*, *N*-dimetil-2*H*-piran-4 -amin-io (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.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una afección responsable por la activación del receptor adenosina A2A, por ejemplo, una afección inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria o de obstrucción de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección responsable de la activación del receptor de adenosina A2A, particularmente una enfermedad inflamatoria o de obstrucción de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad inflamatoria o de obstrucción de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable de los mimos. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describió aquí anteriormente. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes adicionales y las técnicas conocidas en el arte galénico. Sin embargo las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoro-alquano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tal como etanol (hasta 20 % en peso), y/o uno o más tensoactivos, tal como ácido oleico o trioleato de sorbitan, y/o uno o más agentes formadores de volumen, tal como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seca, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) que tienen un diámetro particular de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebuliza, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un tensoactivo.

La invención incluye:

(a) compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo, forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende los compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene los compuestos de la fórmula (I) en forma inhalable.

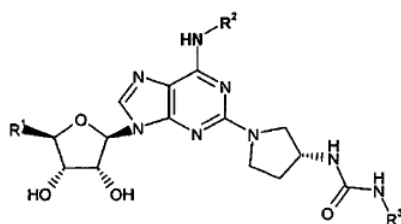
Las dosificaciones de los compuestos de la fórmula (I) empleados en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración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

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

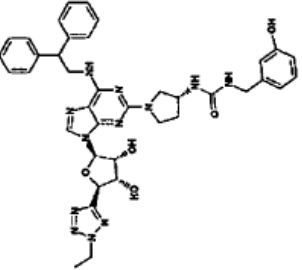
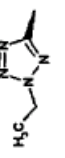
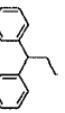

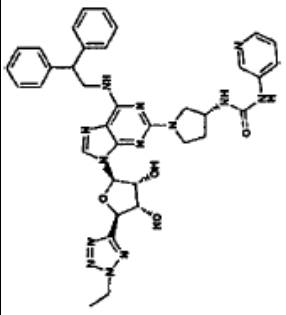
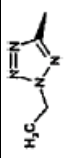
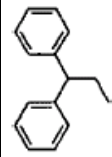

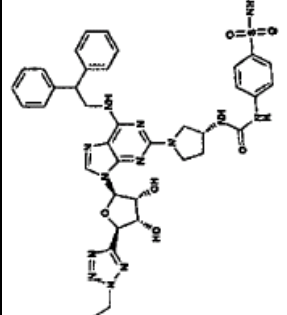
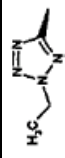
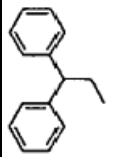
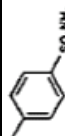
EJEMPLOS

Ejemplos 1-48

Los compuestos de la fórmula (I)

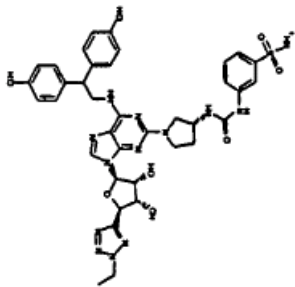
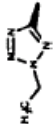
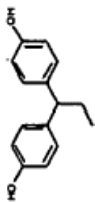

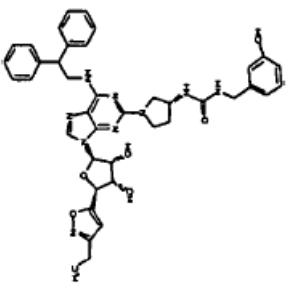

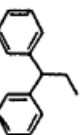
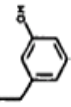
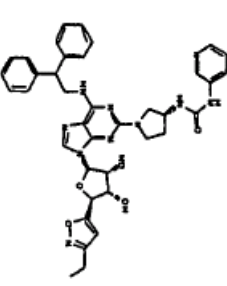

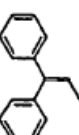



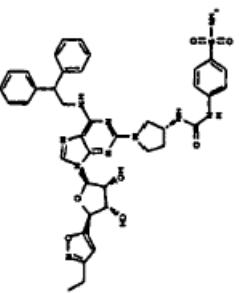
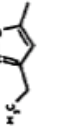
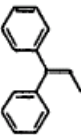
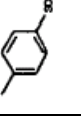
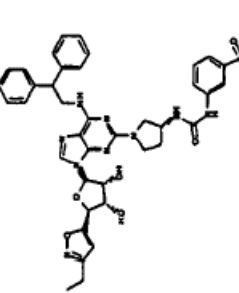
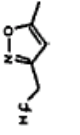
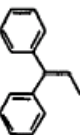
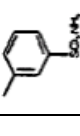
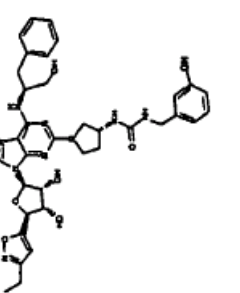

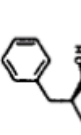
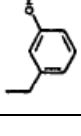
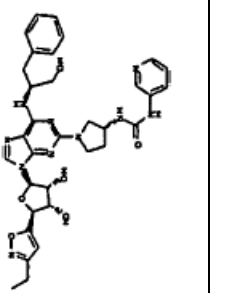
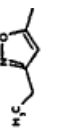
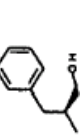
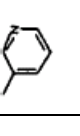
se muestran en la siguiente tabla. Los métodos para preparar dichos compuestos se describen adelante. Los compuestos de los Ejemplos 2, 14 y 10 son ejemplos de referencia.

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
1					1- ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- (2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il} -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
2					1- ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamin o) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il} -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
3					4 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etila mino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetr ahidro-furan-2-il} -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulf onamida

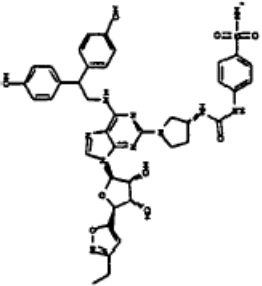

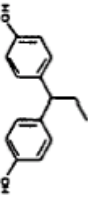
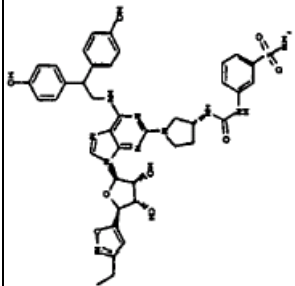
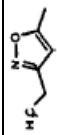
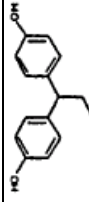
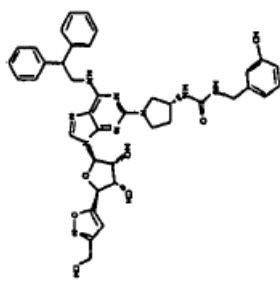

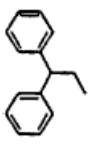
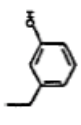
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
4					3 - [3 - ((R) -1 - (6- (2, 2 - Difenil-etila mino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetr ahidro-furan-2-il] -9H-purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida
5					1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxil-bencil) - urea
6					1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Eth il-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea
7					4 - (3 -((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
8					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) - (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 -hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
9					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
10					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5 - (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
11					4 - [3 - ((R) -1 -(6-{2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) - bencenosulfonamida

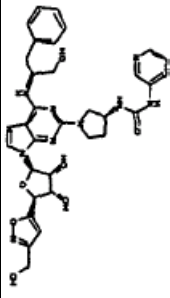



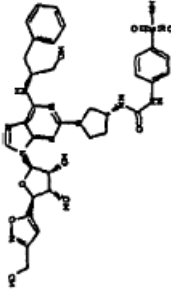



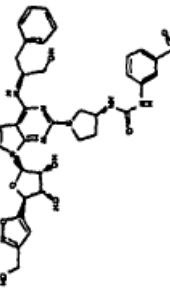
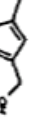


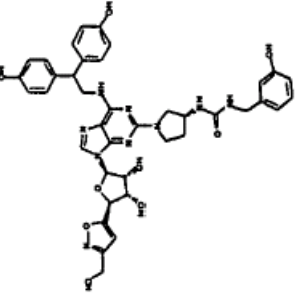

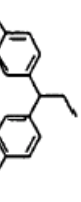

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
12					3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2 etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il) -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida
13					1- ((R) -1 -(6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9 [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il) -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
14					1- ((R) -1 -(6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 dihidroxi-tetrahidro furan-2-il) -9H- purin-2-il)-pirridin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea

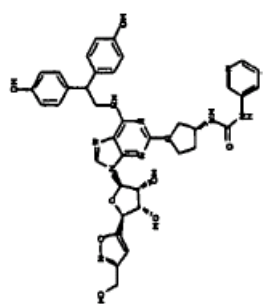
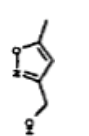
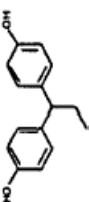

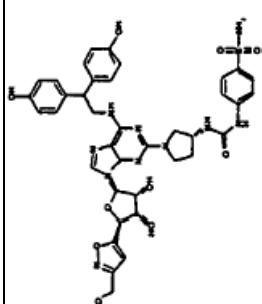
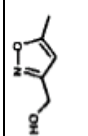
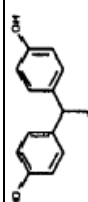
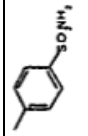
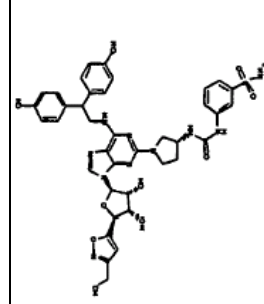
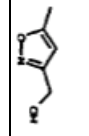
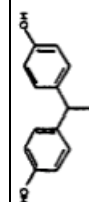
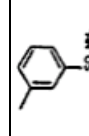
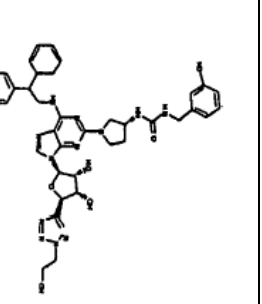

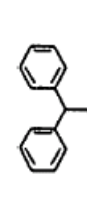
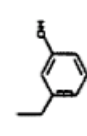
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
15					4 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5-(3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro furan-2-il] -9H- purin-22-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida
16					3 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5-(3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro furan-2-il] -9H- purin-2-il) prolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida
17					1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroxi-metil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) - urea
18					1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroxi-metil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - piridin-3 -il-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
19					4 - (3 - ((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5-(3 -Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
20					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin- 3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
21					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis-{4 - hidroxi- fenil} -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (-etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) - urea
22					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- (2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -pidridin-3 -il-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
23					4 -{3 - ((R) -1 -{6- [2,2-Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida
24					3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] bencenosulfonamida
25					1-((R) -1 - (9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H-purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea

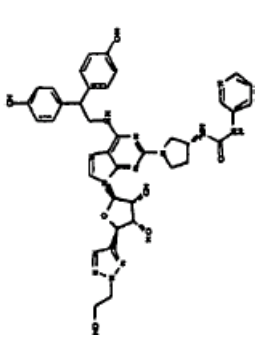
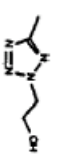
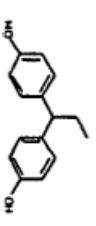

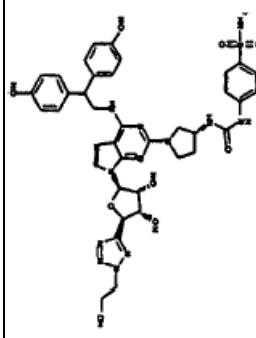

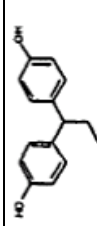
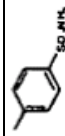
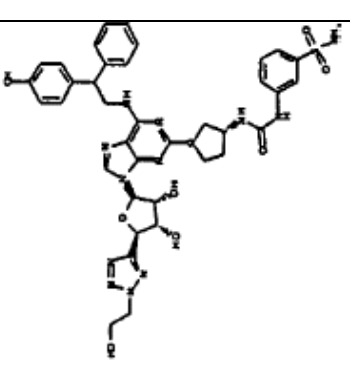
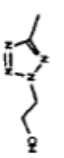
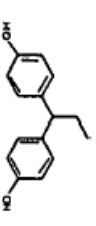
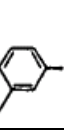
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
26					1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroxi-metil- isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il)-urea
27					4 - (3 - {(R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroxi-metil- isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-ureido) - benzenosulfonamida
28					3 - (3 - {(R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroxi-metil- isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -ureido) - benzenosulfonamida
29					1-((R) -1 - [9-1(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroxi-metil- isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroxi-metil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) - urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
30					1-((R)-1-[9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-Dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
31					4-(3-((R)-1-[9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-Dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureido)-bencenosulfonamida
32					3-(3-((R)-1-[9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-Dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureido)-bencenosulfonamida
33					1-((R)-1-[6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
34					1-((R)-1-[6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-9H-purin-2-il]-pirolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
35					4-[3-((R)-1-(6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-9H-purin-2-il]-pirolidin-3-il)-ureido]-bencenosulfonamida
36					3-[3-((R)-1-(6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-3, 4-dihidroxi-5-(3-hidroxi-metil-isoxazol-5-il)-tetrahidro-furan-2-il]-9H-purin-2-il]-pirolidin-3-il)-ureido]-bencenosulfonamida
37					1-((R)-1-[9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-2-il)-6-(2, 2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]pirolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-bencil-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
38					1-((R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
39					4-(3-((R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il)-pirrolidin-3-il)-ureido)-benzenosulfonamida
40					3-(3-((R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il)-pirrolidin-3-il)-ureido)-benzenosulfonamida
41					1-((R)-1-[9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-2-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il)-pirrolidin-3-il)-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
42					1-[(R)-1-[9-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-piridin-3-il-urea
43					4-(3(R)-1-[9-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-ureido)-bencenosulfonamida
44					3-(3-[(R)-1-(9-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-Dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-2-il]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-ureido)-bencenosulfonamida
45					1-[(R)-1-(6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-9-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-2-il]-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-bencil)-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
46					1 - [(R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- {(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -dihidroxi-5- [(2- (2- hidroxí-etil) -2H-tetrazol-5-il) - tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) - pirrolidin-3 -il] -3 - piridin-3 -il)- urea
47					4 -{3 - [(R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- {(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxí-etil) -2H-tetrazol-5-il] - tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) - pirrolidin-3il] - ureido)-bencenosulfonamida
48					3 -{3 - [(R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- {(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxí-etil) -2H-tetrazol-5-il] - tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) - pirrolidin-3 -il] - ureido)-bencenosulfonamida

Preparación de compuestos intermedios

Intermedio A 4,4'- (2-Aminoetilideno)bis-fenol

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento de R.M.Schelkun et al., Bioorg Med ChemLett, Vol. 9, p p. 2447-2452 (1999).

5 Intermedio BA fenil éster de ácido (3 - hidroxibencil) -carbámico

Se trata 3 - hidroxibencilamina (200 mg, 1.62 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (273 mg, 3.25 mmol) suspendido en agua/DCM (4 mL, 1:1) 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 DCM/agua y la fase orgánica se separa. La porción orgánica se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 244)

10 Intermedio BB Fenil éster de ácido piridin-3 -il-carbámico

Se suspende cloroformiato de fenilo (0.733 mL, 5.84 mmol) en piridina/DCM (3 mL, 2:1). La solución se agita a 0° C, y se agrega en forma de gotas 3 -aminopiridina (500 mg, 5.31 mmol) disuelto en DCM (1 mL). La mezcla de reacción es a 0 ° C durante 1 hora. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La porción orgánica se lava con HCl 0.1 M y luego se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 215)

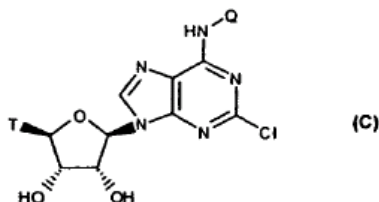
15 Intermedios BC y BD

Estos compuestos a saber,

- fenil éster de ácido (3 -Sulfamoil- fenil) -carbámico (Intermedio BC); y
- fenil éster de ácido (4 -Sulfamoil- fenil) -carbámico (Intermedio BD),

se preparan análogamente al Intermedio BB al reemplazar 3 -aminopiridina con la amina apropiada.

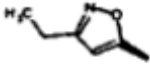
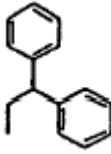
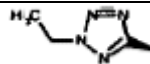
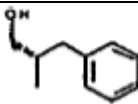
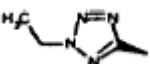
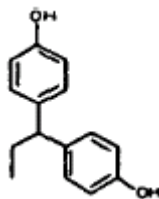
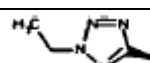
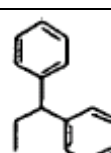
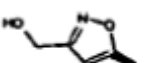
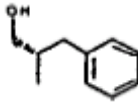
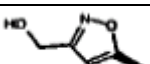
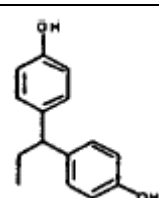
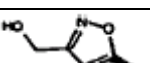
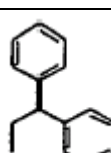
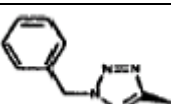
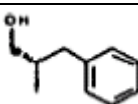
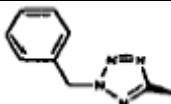
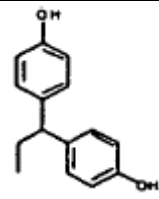
20 Los siguientes intermedios de la fórmula (C)



se muestran adelante en la Tabla 1a, los métodos de preparación se describen adelante.

TABLA 1

Intermedio	T	Q
CA		
CB		

Intermedio	T	Q
CC		
CD		
CE		
CF		
CG		
CH		
CI		
CJ		
CK		

Intermedio CA (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [6- ((*S*) -1 -Bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (3 -etil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol

Etapas CA1: Clorhidrato de éster de ácido acético (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] - 5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -ilo

- 5 Una mezcla que comprende éster de ácido (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-2- (2, 6-dicloro- purin-9-il) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il acético (WO 99/38877) (1 g, 2.13 mmol), (*S*) -2-amino-3 - fenil-propan-1 -ol (0.321 g, 2.13 mmol) y DIPEA (0.275 g, 2.13 mmol) en DCE (5 mL) se agita bajo una atmósfera inerte de argón durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente (TA), se agrega HCL 1 M, la porción orgánica se separa y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. (MH+ 585.1)

Etapas CA2: (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [6- ((*S*) -1 -Bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) - tetrahidro- furan-3, 4 -diol

- 15 Una solución de clorhidrato de éster de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2- hidroxietil amino) -2-cloro- purin- 9-il] -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il) ácido acético (Etapas AC1) (1.194 g, 2.02 mmol) en MeOH/cloroformo (4 mL, 3:1 MeOH/ cloroformo) se trata con solución saturada de carbonato de potasio (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con DCM/agua y se separa la porción orgánica. La porción orgánica se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título. (MH+ 501).

Intermedio CB-CC

- 20 Estos intermedios a saber,

- (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)2-{6- [2, 2 - *bis*- (4 - hidroxietil - fenil) -etilamino]-2-cloro- purin-9-il}-5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (Intermedio CB); y
- (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)2- [2-Cloro-6- (2, 2 - difenietilamino) - purin-9-il] -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (Intermedio CC),

- 25 se preparan análogamente al Intermedio CA al reemplazar (*S*) -2-amino-3 - fenil-propan-1 -ol con la amina apropiada.

Intermedio CD (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [6- ((*S*) -1 -Bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (2-etil- 2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol

- 30 *Etapas CD1:* Éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) -4 -acetoxi-2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] - 5- (2-etil- 2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético

- 35 El compuesto del título se prepara análogamente al clorhidrato de éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2- hidroxietil amino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (Etapas CA1) al reemplazar éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-2- (2, 6-dicloro- purin-9-il) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (WO 99/38877) con éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) -4 -acetoxi-2- (2, 6-dicloro- purin-9-il) -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (WO 98/28319).

Etapas CD2: 2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [6- ((*S*) -1 -Bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) - tetrahidro- furan-3, 4 -diol

- 40 El compuesto del título se prepara a partir de éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) -4 -acetoxi-2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2 hidroxietilamino) - 2-cloro- purin-9-il] -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (Etapas CD1) análogamente al (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [6- ((*S*) -1 -bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (Etapas CA2).

Intermedios CE y CF

Estos intermedios a saber,

- 45 • (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2-{6- [2, 2 - *bis*- (4 - hidroxietil - fenil) -etilamino] -2-cloro- purin-9-il}-5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) - tetrahidro- furan-3, 4 -diol (Intermedio CE); y

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

se preparan análogamente al Intermedio CD al reemplazar (S) -2-amino-3 - fenil-propan-1 -ol con la amina apropiada.

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

Etapas CG1: Éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)4 -acetoxi-5- (3 -acetoximetil-isoxazol-5-il) -2- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético

- 10 Una mezcla que contiene éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-5- (3 -acetoximetilisoxazol-5-il) -2- (2, 6-dicloropurin- 9-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (WO 99/38877), 2, 2 -difeniletilamina y DIPEA en DCE se agita bajo una atmósfera inerte de argón a 50° C durante la noche. Después de enfriar a TA, se agrega HCl 0.1 M, la porción orgánica se separa y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 *Etapas CG2:* (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [2-Cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) - tetrahidro- furan-3, 4 -diol

- 20 Una solución de éster (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -4 -acetoxi-5- (3acetoximetil-isoxazol-5-il) -2- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (Etapas CG1) en MeOH/cloroformo (3:1 MeOH/cloroformo) se trata con solución saturada de carbonato de potasio. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluye con DCM/agua y se separa la porción orgánica. La porción orgánica se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio CH (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2-{6- (2, 2 - bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino) -2-cloropurin-9-il}-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-3, 4 -diol

- 25 El compuesto del título se prepara a partir de éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-5- (3 -acetoximetil-isoxazol-5-il) - 2- (2, 6-dicloro- purin-9-il) -tetrahidro-furan-3 -il de ácido acético (WO 99/38877) análogamente a (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (intermedio CG) al reemplazar 2, 2 -difeniletilamina con 4, 4' - (2-aminoetilideno)bis-fenol (Intermedio A).

Intermedio CI (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [2-Cloro-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- feniletilamino) - purin -9-il] -5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-3, 4 -diol

- 30 El compuesto del título se prepara a partir de éster (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*) -4 -acetoxi-5- (3 -acetoximetil-isoxazo-5-il) - 2- (2, 6-dicloro- purin-9-il) -tetrahidro-furan-3 -il ácido acético (WO 99/38877) análogamente al (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -2- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino)purin-9-il] -5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (Intermedio CG) al reemplazar 2, 2 -difeniletilamina con (S) -2-amino-3 - fenilpropan-1 -ol.

Intermedio CJ (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [6- ((S) -1 -Bencil-2- hidroxietilamino) -2-cloropurin -9-il] -5- (2-bencil-2 Htetrazol-5-il) -tetrahidro-furan -3, 4 -diol

- 35 El compuesto del título se prepara en una forma análoga a (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -5- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (WO 99/38877) al reemplazar 2, 2 - difeniletilamina con (S) -2-amino-3 - fenilpropan-1 -ol.

Intermedio CK (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-Bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -5-{6- [2, 2 - bis- (4 - hidroxifenil) etilamino] - 2-cloro-purin-9-il} -tetrahidro-furan-3, 4 -diol

- 40 El compuesto del título se prepara en una forma análoga a (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -5- [2-cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (WO 99/38877) al reemplazar 2, 2 - difeniletilamina con 4, 4' - (2-aminoetilideno)bis-fenol (Intermedio A).

Preparación de los Ejemplos

- 45 **Ejemplo 1** 1- ((*R*) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -3, 4 - dihidroxitetrahidro- furan-2-il] -9*H*- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea trifluoroacetato

Etapa 1: (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -2- ((*R*) -3 -BOC-amino-pirrolidin-1 -il) - purin-9-il] -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [2-Cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidrofuran-3, 4 -diol (Intermedio CF) (1 g, 1.82 mmol), (3*R*) -3 - (BOCamino)pirrolidina (1.02 g, 5.47 mmol) y yoduro de sodio (273 mg, 1.82 mmol) se disuelven en acetonitrilo (10 mL) y NMP (0.5 mL). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 160 ° C durante 30 minutos en el reactor de microondas Optimizer de Personal Chemistry Emrys™. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo:agua (0.1 % de TFA) (gradiente 0-100 % de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.

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

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -2- ((*R*) -3 -BOC amino -pirrolidin-1 -il)purin-9-il] -5- (2-etil- 2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (Etapa AA1) se disuelve en DCM y TFA y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

15 *Etapa 3:* 1- ((*R*) -1 -[6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)3, 4 -dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il] -9*H*- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea trifluoroacetato

Se disuelven fenil éster de ácido (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -2- [2- ((*R*) -3 -Amino-pirrolidin-1 -il) -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (2-etil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-3, 4 -diol trifluoroacetato y (3 - hidroxibencil) -carbámico (Intermedio BA) en metanol y TEA. La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 100° C durante 30 minutos en el reactor de microondas Optimizer de Personal Chemistry Emrys™. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se purifica mediante Cromatografía de columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo:agua (0.1 % de TFA) (gradiente 0-100 % de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplos 2-36

Estos se preparan análogamente al Ejemplo 1 al combinar el compuesto de partida apropiado de la Tabla 1a (Intermedios CA-CI) con los ésteres fenilo apropiados (Intermedios BA-BD).

Ejemplo 37 1-((*R*) -1 - [9-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxietil) -2*H*-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan -2-il)-6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9*H*- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxibencil) -urea

Etapa 1: 1-((*R*) -1 - [9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5- (2-Bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9*H*- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il] -3 -piridin-3 -il-urea

30 Este compuesto se prepara a partir de (2 *R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -5- [2-cloro-6- (2, 2 - difeniletilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (WO 99/38877) y fenil éster de ácido piridin-3 -il-carbámico (Intermedio BB) análogamente al Ejemplo 1.

Etapa 2: 1-((*R*) -1 - [9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -3, 4 -Dihidroxi-5- (2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9*H*- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

35 Una solución de 1-((*R*) -1 - [9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -5- (2-Bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahidro-furan -2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9*H*- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea en EtOH bajo una atmósfera inerte de argón se trata con 10 % de paladio sobre carbono seguido por formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta a 50° C durante 4 horas y luego se filtra a través de celite®. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

40 *Etapa 3:* 1-((*R*) -1 - [9-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxietil) -2*H*-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il) -6- (2, 2 - difenil) -etilamino) -9*H*- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

Una solución de 1-((*R*) -1 - [9- [(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) -3, 4 -dihidroxi-5- (2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- (2, 2 - difenil- etilamino) -9*H*- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea en DMF se trata con carbonato de potasio seguido por 3 -bromoetanol y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla luego se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo:agua (0.1 % de TFA) (gradiente 0-100 % de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplos 38-40

Estos compuestos se preparan análogamente al Ejemplo 37 al reemplazar fenil éster de ácido piridin-3 -ilcarbámico (Intermedio BB) con los Intermedios BA, BD y BC, respectivamente.

Ejemplos 41-44

Estos ejemplos se preparan análogamente a los Ejemplos 37-40 al reemplazar (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-bencil- 2*H*-
5 tetrazol-5-il) -5- [2-cloro-6- (2, 2 -difeníl-etilamino) - purin-9-il] -tetrahidro-furan-3, 4 -diol (WO 99/38877) con (2*R*, 3*R*,
4*S*, 5*R*) -2- [6- ((*S*) -1 -Bencil-2- hidroxi- etilamino) -2-cloro- purin-9-il] -5- (2-bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -tetrahidrofuran-
3, 4 - diol (Intermedio C*J*).

Ejemplos 45-48

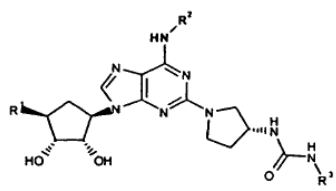
Estos ejemplos se preparan análogamente a los Ejemplos 37-40 al reemplazar (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*) -2- (2-bencil- 2*H*-
10 tetrazol-5-il) -5- [2-cloro-6- (2, 2 - difeniletilamino) - purin-9-il] -tetrahidrofuran-3, 4 -diol (WO 99/38877) con (2*R*, 3*S*,
4*R*, 5*R*) -2- (2-Bencil-2*H*-tetrazol-5-il) -5-{6- [2, 2 - bis- (4 - hidroxifenil) etilamino] -2-cloro- purin-il}-tetrahidrofuran-
3, 4 -diol (Intermedio CK)

Ejemplos Carbocíclicos

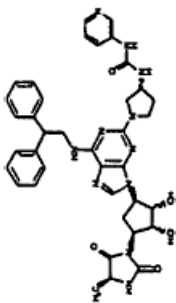

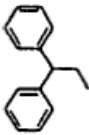

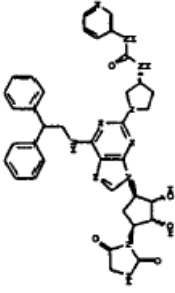

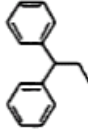

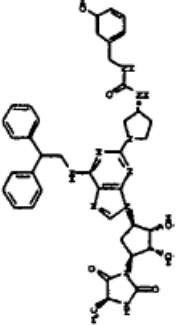

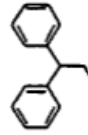
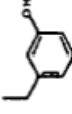
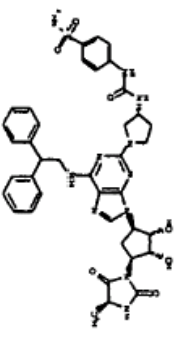

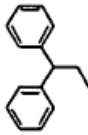
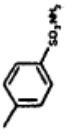
Ejemplos C1-C84

15 Los compuestos de la fórmula (I)

[0074]



se muestran en la siguiente tabla. Se describen adelante los métodos para preparar dichos compuestos. La tabla también muestra espectrometría de masa, datos MH^+ (ESMS). Los Ejemplos son sales de trifluoroacetato.

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C1					1-((R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-((S)-4-metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-6-(2, 2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
C2					1-((R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-4-(2, 5-Dioxo-imidazolidin-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-6(2, 2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
C3					1-((R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-((S)-4-metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-6-(2, 2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea
C4					4-(3((R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-((S)-4-metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-6-(2, 2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-ureido)-bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C5					3 - (3 - {(R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) - 4 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - ciclo pentil] - 6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 - il}- ureido) - bencenosulfonamida
C6					1- {(R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) - 4 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - ciclo pentil] - 6- ((S) - 1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - 9H- purin-2-il] - pirrolidin-3 - il}- 3 - piridin-3 - il-urea
C7					1- {(R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 Dihidroxi-4 - {(S) - 4 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - ciclo pentil}-6- ((S) - 1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - 9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 - il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) - urea
C8					4 - (3 {(R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 Dihidroxi-4 - {(S) - 4 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - ciclo pentil}-6- ((S) - 1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - 9F- purin-2-il] - pirrolidin-3 - il}- ureido) - bencenosulfonamida
C9					3 - (3 {(R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 Dihidroxi-4 - {(S) - 4 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - ciclo pentil}-6- ((S) - 1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - 9H- purin-2-il] - pirrolidin-3 - il}- ureido) - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C10					1- ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxí-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxoimidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - piridin-3 -il-urea urea
C11					1- ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxí-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxoimidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin 3 -il) -3 - (3 - hidroxí-bencil) -urea
C12					4 - [3 - ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxí-4 - ((S) -4 -metil-2,5-dioxoimidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -ureido] -bencenosulfonamida
C13					3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil-etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxí-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxoimidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -ureido] -bencenosulfonamida 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxoimidazolidin-1 -il- 2,3 - dihidroxí-ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] pirrolidin-3 -il)-3 - (3 hidroxí-bencil) -urea
C14					

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C15					4 - (3{(R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida
C16					3 - (3 -(R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) -2,3 dihidroxi-ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C17					1-{(R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) -2,3 dihidroxi-ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea
C18					1-{(R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) -2,3 dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxibencil) -urea
C19					4 - (3{(R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C20					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxoimidazolidin-1-il-2,3 dihidroxi-ciclopentil)-6- (S) -1 - hidroximetil-2- fenil etilamino) - 9H-puin-2-il]-pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C21					1- ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- (1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
C22					1- ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-dihidroxi-ciclopentil]-9H- purin-2-il) -pirrolidin 3 -il) -3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea
C23					4 - [3((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida
C24					3 - [3((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil]-9H- purin-2 il) -pirrolidin. 3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C25					1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 -Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil]-6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il)-urea
C26					1-((R) -1 - [9- [(1R2S, 3R, 4S) -2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil]-6- (2, 2 difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 hidroxi-bencil) -urea
C27					4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (3 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C28					3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (3 - metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 difeniletilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C29					1- (R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil etilamino) -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il)-urea
C30					1- ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea

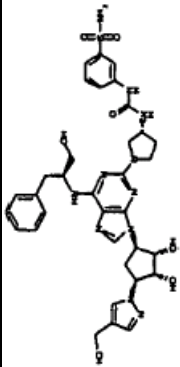
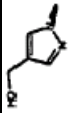
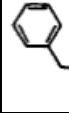
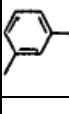
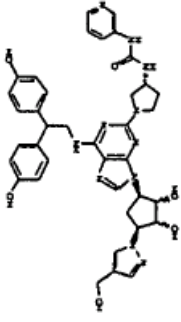
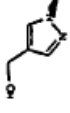
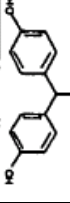
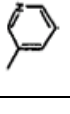
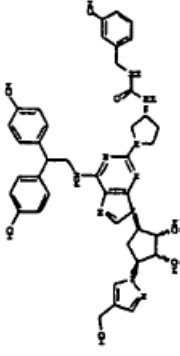
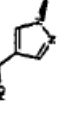
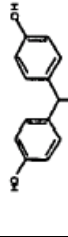
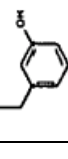
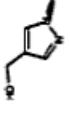
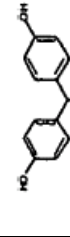
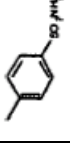
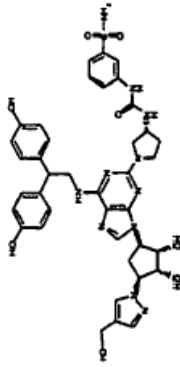
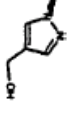
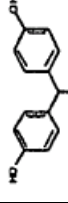
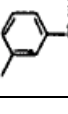
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C31					4 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (3 - metil-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-ureido) -bencenosulfonamida
C32					3 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - Dihidroxi-4 - (3 - metil-2, 5-doxo-imidazolidin-1 -il) -yQ-ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -Pirrolidin-3 -il)-ureido) -bencenosulfonamida
C33					1- ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidirt-3 -il) -3 -piridin-3 -il)-urea
C34					1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidroxi-4(3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il} - pirrollidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
C35					4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -ureido] -bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C36					3 - [3-(R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxil-4(3 metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida
C37					1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxil-4 - (4 - hidroximEti-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - 9H purin-2-il] - pirrolidin-3 -il)-3 - piridin-3 -il- urea
C38					1-{(R) -1 - [9-Dihidroxil-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] - pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea
C39					4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxil-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C40					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxil-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C41					1-({(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il)-urea
C42					1-({(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - Dihidroxi-4 -{(4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
C43					4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidio-3 -il)-ureido) -bencenosulfonamida
C44					3 - (3 - [(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2-feni) -etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-ureido) -bencenosulfonamida
C45					1- ((R) -1 - (6- (2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino) -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il)-urea

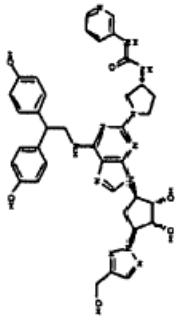
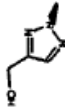
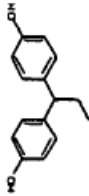

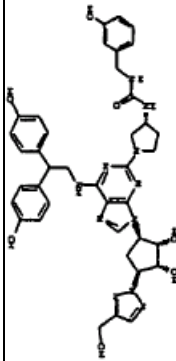
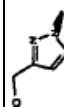
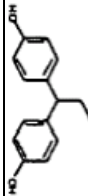

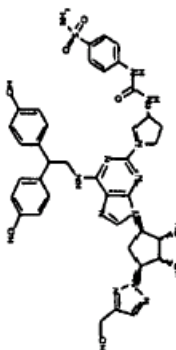
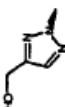
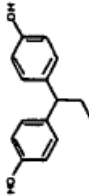
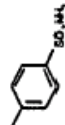
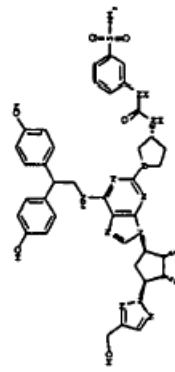
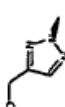
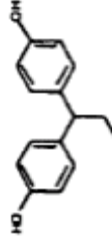

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C46					1- ((R)-1-{6-[2, 2-Bis-(4-hidroxi- fenil)-etilamino]-9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-9H- purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3 - (3 - hidroxi-bencil)-urea
C47					4 - [3 - ((R)-1 - (6-[2, 2-Bis-(4 - hidroxi- fenil)- Etit amino]- 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-9H- purin-2-il)-yrrolidin- 3-il)- ureido]-bencenosulfonamida
C48					3 - [3((R)-1(6[2, 2-Bis-(4 - hidroxi- fenil)-etilamino]-9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1-il)-ciclopentil]-9H- purin-2-il)- pirrolidin-3-il)- ureido]-bencenosulfonamida
C49-					1-((R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il)-ciclopentil]-6- (2, 2 - difenil-etilamino)-9H- purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea
C50					1-((R)-1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1-il)-ciclopentil]-6- (2, 2 - difenil-etilamino)-9H- purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-3 - (3 - hidroxi-bencil)- urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C51					4 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2, 5-D hidroxí-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida
C52					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2, 3 - D ihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6- (2, 2 difenil-etilamino) -9H- purin-2-il)- pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida
C53					1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6-«S) -1 - hidroximetil-2-fenil-etilamino) -9H- purin-2-il]- pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea
C54					1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxí-bencil) -urea
C55					4 - (3((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2, 3 - D ihidroxi-4 - (4 - hidroximetil pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il)- pirrolidin-3 -il] - ureido) -bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C56					3 - (3 - ((R) - 1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - D ihydroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2-fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C57					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxii- fenil) -etilamino] -9- (1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxii-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
C58					1- ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxii- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - 2,3 dihidroxii-4 - (4 - hidroxietil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxii-bencil) -urea
C59					4 - [3 - ((R) -1 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxii- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxii-4 - (4 hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida
C60					3 - [3((R) -1 -(6[2, 2 - Bis- (4 - hidroxii- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxii-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil]-9H- purin-2-il)-pirroUdif) -3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida

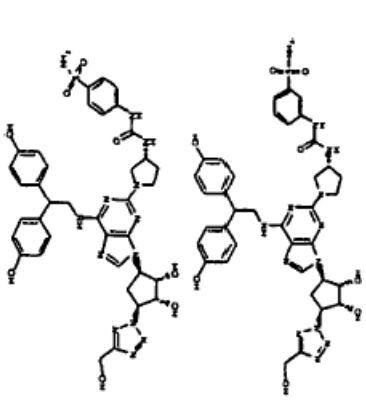
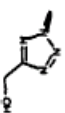
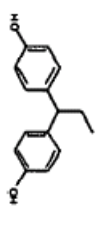
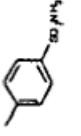
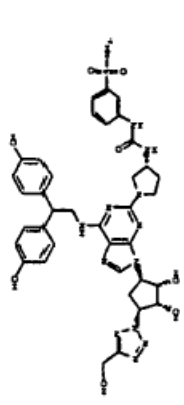
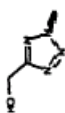
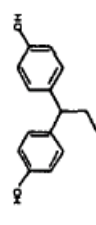
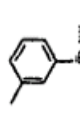
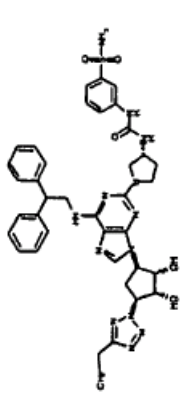
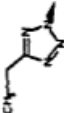
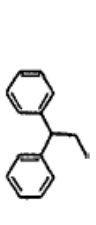
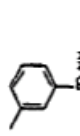
Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C61					1- ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 -Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil]-6(2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin3 -il]-3 -piridin-3 -il)-urea
C62					1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 -Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il)-ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H-purin-2-il)-pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
C63					4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2, 3D ihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C64					3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 0 ihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- (1, 2, 3)triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C65					1- ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il)-YO-ciclopentil]-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea
C66					
C67					4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 D hidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il) - ureido) -bencenosulfonamida
C68					3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - D hidroxi-4 - (4 - hidroximetil- (1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C69					1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidróxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
C70					1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidróxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il) -3(3 - hidroxí-bencil) -urea
C71					4 - [3 - ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - dihidróxi-4 - (4 hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -ureido] -bencenosulfonamida
C72					3 - [3((R) -1 - (6[2, 2 - Bis- (4 - hidroxí- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 - dihidróxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin 3 -il) -ureido] -bencenosulfonamida

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C73					1-[(R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-(5-hidroximetil-tetrazol-2-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-piridin-3-il-urea
C74					1-[(R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-(5-hidroximetil-tetrazol-2-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-bencil)-urea
C75					4-(3-[(R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-(5-hidroximetil-tetrazol-2-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-ureido)-bencenosulfonamida
C76					3-(3-[(R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-(5-hidroximetil-tetrazol-2-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difeniletilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-ureido)-bencenosulfonamida
C77					1-[(R)-1-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-Dihidroxi-4-(5-hidroximetil-tetrazol-2-il)-ciclopentil]-6-((S)-1-hidroxim etil-2-fenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il]-3-piridin-3-il-urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C78					1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5-hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (S) -1 - hidroximetil-2-fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil-urea
C79					4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 D ihidroxi-4 - (5-hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C80					3 - (3((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - D ihidroxi-4 - (5-hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) - bencenosulfonamida
C81					1- ((R) -1{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) - ciclopentil] -9H- purin-2-il) - pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea
C82					1- ((R) -1 - (6- [2,2-Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) - ciclopentil] -9H- purin-2-il)- pirrolidin-3yl) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea

Ej.	Estructura	R ¹	R ²	R ³	Nombre
C83					4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2,2-Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1 R2S, 3R, 4S) -2,3 -dihidroxil-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil]-9H purin-2-il)- pirrolidin-3 -il- ureido] - bencenosulfonamida
C84					3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dhidroxi-4 - (5 hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-Pirrolidin-3 -il) - ureido] - bencenosulfonamida
C85					3 - [3 - ((R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- fenil-etilamino] -9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3 dihidroxil-4 - (5-etil-tetrazol-2-il) -ciclopentil)-9H purin-2-il-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida

Preparación de compuestos intermedios

Intermedio 1 etil éster de ácido (1*S*, 4*R*)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil carbónico

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

Se ponen 2,6-Dicloropurina (10 g, 52.90 mmol), (1*S*, 4*R*)-*cis*-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (10 g, 70.40 mmol), *tris* (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (3.20 g, 3.50 mmol) y polímero soportado con trifenilfosfina (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol) en un matraz secado en horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (80 mL) y la mezcla de reacción se agita gentilmente durante 5 minutos. Se agrega trietilamina (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a 50 ° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra y el solvente se retira *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/metanol 25:1).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.30 (s, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). (MH⁺) [MH⁺ 271]

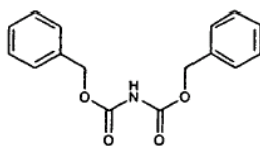
Etapas: *Etil éster* de ácido (1*S*, 4*R*)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil carbónico

Se pone (1*S*, 4*R*)-4-(2,6-Dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol [etapa1] (9.5 g, 35.05 mmol) en un matraz secado en horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (200 mL) seguido por piridina seca (5.54 g, 70.1 mmol). Se agrega lentamente cloroformiato de etilo (15.21 g, 140.2 mmol) de tal manera que la temperatura no se eleva por encima de 40 ° C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 2 horas. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre diclorometano (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lava con agua (150 mL) y solución salina (150 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene después de la cristalización de 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). [MH⁺ 343]

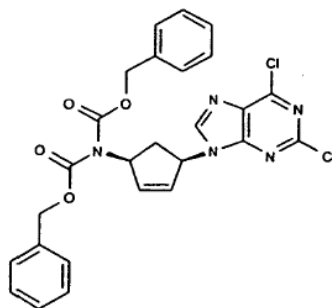
Intermedio 2 bencil éster de ácido {(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*)-4-[2-((*R*)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difeniletilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico

Etapas: Preparación del intermedio 2a ácido imidodicarbónico, bis(fenilmetil) éster (*Chemical Abstracts nomenclature*)



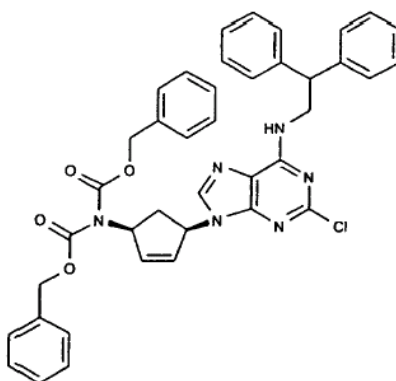
Una solución fría (0 ° C) de carbamato de bencilo (4.0 g, 27 mmol) en THF (100 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con yoduro de potasio (3.2 g de una dispersión en aceite 35 % p/p, 28 mmol) en forma de porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos tiempo después del cual se agrega cloroformiato de bencilo (5.0 g, 29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se detiene con agua (20 mL). El THF se retira *in vacuo* y la mezcla resultante se somete a partición entre EtOAc y 2 M HCl. La porción orgánica se separa y se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con 1:3 EtOAc/iso-hexano para producir un producto que se recrystaliza a partir de DCM/iso-hexano para proporcionar el producto del título.

Etapas: Preparación del Intermedio 2b



Una solución que comprende etil éster de ácido (1S, 4R) -4 - (2, 6-dicloro- purin-9-il) -ciclopent-2-enil carbónico (Intermedio 1) (2.0 g, 5.83 mmol), Intermedio 2a (2.2 g, 7.58 mmol) y trifenil fosfina (229 mg, 0.9 mmol) en THF (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega *Tris* (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (238 mg, 0.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se retira *in vacuo* y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con MeOH/DCM (gradiente de 0-1 % de MeOH) para producir el compuesto del título.

Etapa c: Preparación del Intermedio 2c



Una solución que comprende el Intermedio 2b (0.68 g, 1.26 mmol), 1-amino-2, 2 - difeniletano (0.37 g, 1.90 mmol) y TEA (190 mg, 1.90 mmol) en THF (10 mL) se agita a 50° C durante 2 horas. El solvente se retira *in vacuo* el aceite resultante/ sólido se somete a partición entre EtOAc y 0.2 M HCl. La porción orgánica se separa y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título. [MH⁺ 699.37]

Etapa d: Preparación del intermedio 2d

Una solución que comprende el Intermedio 2c (2.0 g, 2.86 mmol) y NMO (0.67 g, 5.7 mmol) en THF (20 mL) se trata con tetraóxido de osmio (2 mL de una solución al 4 % en agua) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo se somete a partición entre DCM y agua. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El sólido resultante se tritura con MeCN para proporcionar el producto del título. [MH⁺ 733.40]

Etapa e: tert-butil éster de ácido {(R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4 -Benciloxicarbonilamino- 2,3 - dihidroxi-ciclopentil) - 6- (2, 2 - difenil-etilamino- 9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il]-carbámico

Una suspensión del Intermedio 2d (1.03 g, 1.4 mmol) y (3R) - (+) -3 - (Bocamino)pirrolidina (1.03 g, 5.5 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se trata con yoduro de sodio (ca. 2 mg) y luego se calienta utilizando radiación de microondas a 160° C. Después de 1 hora, el solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo se somete a partición entre DCM y 0.2 M HCl. La capa orgánica se separa y la porción acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón. [MH⁺ 745]

Etapa f: bencil éster de 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

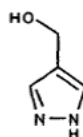
Una solución de tert-butil éster de ácido {(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-4-benciloxycarbonilamino-2,3-dihydroxycyclopentyl)-6-(2,2-difenyletilamino)-9H-purolidin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-carbámico (1.24 g, 1.7 mmol) en MeOH (3 mL) se trata con 4 M HCl en dioxano (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retira *in vacuo* y la purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua-0.1% de HCl). Las fracciones se recolectan y el MeCN se retira *in vacuo*. La porción acuosa restante se basifica con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM. Los orgánicos combinados se extraídos se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para proporcionar el producto del título. [MH⁺=649]

Intermedio 3 (1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-yl]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-yl)-ciclopentano-1,2-diol

Etapas a: (1S, 4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-yl)-ciclopent-2-enil-1H-pirazol-4-yl-metanol

Una mezcla que comprende etil éster de ácido (1S, 4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-yl)-ciclopent-2-enil carbónico (Intermedio 1) (1.00 g, 2.92 mmol), (1H-pirazol-4-yl)-metanol (preparación mostrada adelante) (0.34 g, 3.50 mmol) y trifenil fosfina (0.115 g, 0.44 mmol) en THF desoxigenado (10 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se trata con tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (0.13 g, 0.15 mmol) y se agita a 50° C durante 1 hora. El solvente se retira *in vacuo* y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con MeOH/DCM (1:25) para producir el compuesto del título.

Preparación de (1H-pirazol-4-yl)-metanol



Se pone 4-Etilpirazol carboxilato (10g, 71.40 mmol) en un matraz secado en horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (100 mL) seguido por la adición en forma de gotas de hidruro de aluminio y litio (1 M en THF, 100 mL, 100 mmol). Una vez se completa la adición la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante RMN después de 4 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y la mezcla de reacción se detiene con agua (3.8 mL) luego 15 % de hidróxido de sodio (3.8 mL) y finalmente agua de nuevo (11.4 mL). El solvente se retira *in vacuo* y el sólido se pone en un aparato Soxhlet. El THF se pone en reflujo a través del sistema durante 24 horas. El solvente se retira *in vacuo* para dar el compuesto del título.

¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

Etapas b: (1S, 4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-yl]-ciclopent-2-enil-1H-pirazol-4-yl-metanol

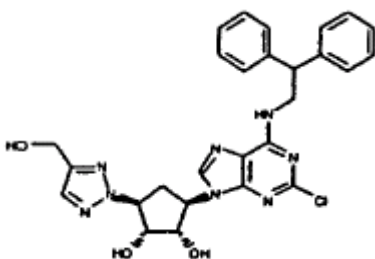
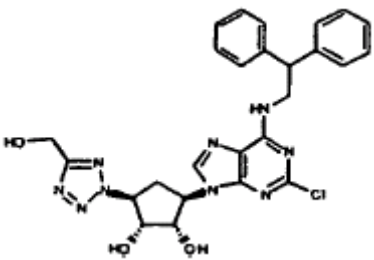
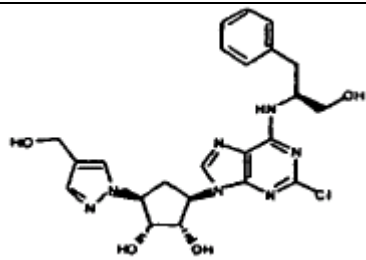
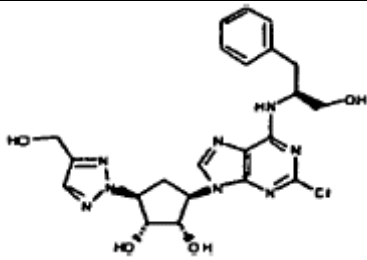
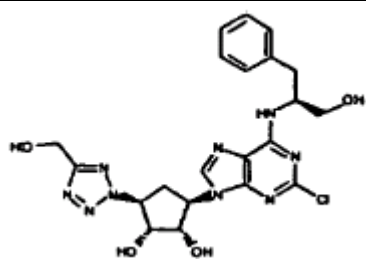
Una mezcla que comprende (1S, 4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-yl)-ciclopent-2-enil-1H-pirazol-4-yl-metanol (0.675 g, 1.92 mmol), difeniletilamina (0.398 g, 2.02 mmol) y DIPEA (0.298 g, 2.31 mmol) en THF seco (20 mL) se agita a 35° C durante 3 días. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo resultante se somete a partición entre DCM y 0.1 M HCl. La porción orgánica se separa, se lava con agua, solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto del título.

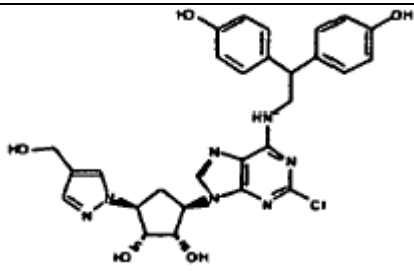
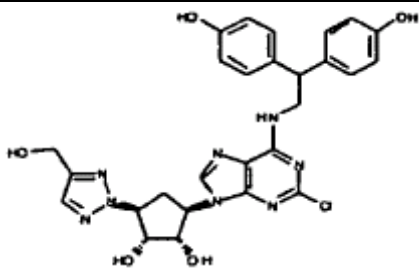
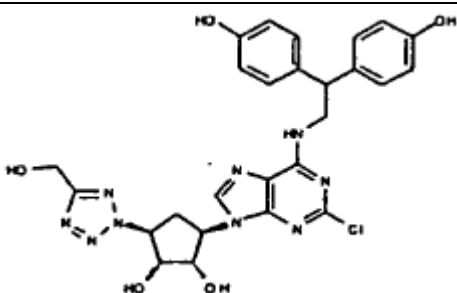
Etapas d: (1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-yl]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-yl)-ciclopentano-1,2-diol

Se trata (1S, 4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-yl]-ciclopent-2-enil-1H-pirazol-4-yl-metanol (0.84 g, 1.64 mmol) y NMO (0.39 g, 3.28 mmol) en THF (20 mL) con tetraóxido de osmio (2 mL de una solución al 4 % en agua) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo resultante se somete a partición entre DCM y 0.1M HCl (una cantidad pequeña de MeOH agregado para mejorar la solubilidad). La porción orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se disuelve en DCM caliente para formar el producto del título como un precipitado en enfriamiento.

Intermedios 4a-4h

Tabla 1

Intermedio	Estructura	Nombre
4a		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 - [2-Cloro-6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentano-1, 2-diol
4b		(1R, 2S, 3R5S) -3(2-Cloro-6- (2, 2 - difeni) -etilamino) - purin-9-il] -5- (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentano-1, 2-diol
4c		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 - [2-Cloro-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il-ciclopentano-1, 2-diol
4d		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 - [2- Cloro-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (4 - hidroximetil- [1, 2, 3] triazol-2-il-ciclopentano-1, 2-diol
4e		(1R, 2S, 3R, 5S) 3 - [2-Cloro-6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - purin-9-il] -5- (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentano-1, 2-diol

Intermedio	Estructura	Nombre
4f		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxifenil) -etilamino] -2-cloro purin-9-il)-5- (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentano-1, 2-diol
4g		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 -{6(2, 2 - Bis- (4 - hidroxifenil) -etilamino] -2-cloro- purin-9-il)-5- (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentano-1, 2-diol
4h		(1R, 2S, 3R, 5S) -3 -(6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxifenil) -etilamino] -2-cloro- purin-9-il)-5- (5-hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentano-1, 2-diol

Los intermedios mostrados en la tabla 1 se preparan análogamente al Intermedio 3 al utilizar el alcohol heterocíclico de 5 miembros apropiado en la Etapa 3a y al utilizar la amina apropiada en la Etapa 3c.

Intermedio 5 3 -Isocianato-bencenosulfonamida

- 5 A una solución agitada vigorosamente de 3 -aminobencenosulfonamida (1 g, 5.8 mmol) en 1, 4 –dioxano seco (25 mL) se agrega tricloromcloroformiato de etilo (1.72 g, 8.7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 horas. El solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional.

Intermedio 6 4 -Isocianato-bencenosulfonamida

- 10 Este compuesto se prepara a partir de 4 -aminobencenosulfonamida utilizando un procedimiento análogo a aquel de 3 - isocianato-bencenosulfonamida (intermedio 5) al reemplazar 3 -aminobencenosulfonamida con 4 -aminobencenosulfonamida.

Intermedios 7 y 8

Estos compuestos a saber,

- bencil éster de ácido ((1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*) -4 -[2- ((*R*) -3 -Amino-pirrolidin-1 -il) -6- [2, 2 - *bis*- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] - purin-9-il) - 2,3 - dihidroxil- ciclopentil) -carbámico (Intermedio 7); y

- bencil éster de ácido ((1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*) -4 - [2- ((*R*) -3 -Amino-pirrolidin-1 -il) -6- ((*S*) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) - purin-8-il) - 2,3 - dihidroxil- ciclopentil) -carbámico (Intermedio 8),

- 5 se preparan análogamente al Intermedio 2 al reemplazar 1-amino-2, 2 - difeniletano (Etapa 2c) con la amina apropiada.

Preparación de los Ejemplos

Ejemplo C1 1-((*R*) -1 - [9- ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxil-ciclopentil) - (2, 2 - difenil- etilamino) -9*H*- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

- 10 *Etapa 1:* trifluoroacetato de bencil éster de ácido ((1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*) -4 - [6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -2- ((*R*) -3 - (3 - piridin-3 -il- ureido) -pirrolidin-1 -il) - purin-9-il)- 2,3 -dihidroxil-ciclopentil)-carbámico

- Una solución que comprende bencil éster de ácido ((1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*) -4 - [2- ((*R*) -3 -amino-pirrolidin-1 -il) -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin-9- il) - 2,3 - dihidroxil-ciclopentil)-carbámico (Intermedio 2) (0.1 g, 0.15 mmol), piridina-3 - isocianato (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 solvente se retira *in vacuo* y la purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en *agua*- 0.1 % de TFA). Las fracciones se recolectan y el MeCN se retira *in vacuo*. La porción acuosa restante se basifica con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM. Los orgánicos combinados se extraídos se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para proporcionar el producto del título. [MH+ 769]

- 20 *Etapa 2:* 1-((*R*) -1 - (9- ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*) -4Amino- 2,3 - dihidroxil-ciclopentil-6- (2, 2 - difeniletilamino) -9*H*- purin-2-il) - pirrolidin- 3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

- A una solución de trifluoroacetato de bencil éster de ácido ((1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*) -4 - (6- (2, 2 - difenil-etilamino) -2- ((*R*) -3 - (3 -piridin-3 -il- ureido) -pirrolidin-1 -il) - purin-9-il)- 2,3 - dihidroxil-ciclopentil) -carbámico (35 mg, 46 mmol) en etanol (1 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se agrega 10 % de paladio sobre carbono (10 mg). La mezcla de reacción se purga con argón y se pone bajo una atmósfera positiva de hidrógeno durante la noche tiempo después del cual, la mezcla se filtra a través de celita y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran *in vacuo* para producir el compuesto del título. [MH+ 635]

Etapa 3: Clorhidrato de 1-((*R*) -1 - [9- ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxil-ciclopentil) - 6- (2, 2 - difenil-etilamino)- 9*H*- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

- 30 A una solución de 1-((*R*) -1 - [9- ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*) -4 -amino- 2,3 - dihidroxil-ciclopentil) -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - 9*H*- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea (17 mg, 26 mmol) en THF (1 mL) se agrega hidroxisuccinimidil éster de Z-L-alanina (9 mg, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo crudo se disuelve en EtOH (1 mL) y se purga con argón. Se agrega paladio sobre carbono (aproximadamente 5 mg) y la mezcla de reacción se pone bajo una presión constante de hidrógeno (0.35 bar) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtra a través de celita y se concentra *in vacuo*. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en *agua*- 0.1 % de HCl) proporciona el compuesto del título. [MH+ 732.72].

Ejemplo C2 trifluoroacetato de 1-((*R*) -1 - (9- ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxil-ciclopentil) -6- (2, 2 - difenil- etilamino) -9*H*- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea

- 40 Este compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 1 al reemplazar hidroxisuccinimidil éster de Z-L-alanina (Etapa 3) con Z-glicina-*N*-succinimidil éster. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en *agua*-0.1 % de TFA). [MH+ 718.68].

Ejemplos C3 -C48

- 45 Estos ejemplos se pueden preparar análogamente al Ejemplo 1 al utilizar el compuesto de partida apropiado (Intermedio 2, 7 o 8) e isocianato en la Etapa 1 y al utilizar el éster succinidilo apropiado en la Etapa 3.

Aquellos ejemplos que contienen los grupos 3 -hidroxibencilo se preparan como sigue: fenil éster de ácido (3 - hidroxil-bencil) -carbámico (Intermedio BA) y (Intermedio 2, 7 o 8) se disuelven en MeOH y TEA. La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas a 100° C durante 30 minutos y luego el solvente se retira *in*

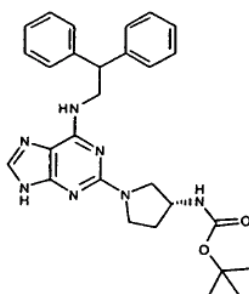
vacuo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) proporciona el producto que se toma a través de las Etapas 2 y 3 (utilizando el éster succinidilo apropiado) para proporcionar el compuesto final.

Ejemplos C49-C84

- 5 Estos compuestos se preparan análogamente al Ejemplo 1 al combinar el compuesto de partida apropiado (Intermedios 3 o 4a-4h) con los ésteres fenilo apropiados (Intermedios BA-BD).

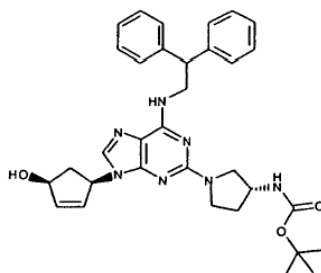
Ejemplo C85

Etapas 1: tert-butil éster de ácido {(R) -1 - [6- (2, 2 - Difeni) -etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-carbámico



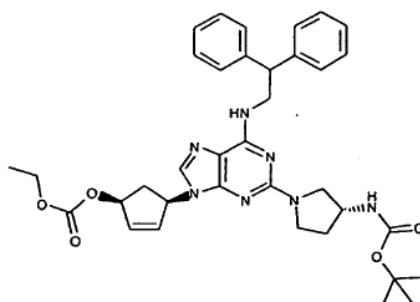
Se agrega (2-Cloro-9H- purin-6-il) - (2, 2 - difenil-etil) -amina (2.5 g) aBoc(R) -3 -aminopirrolidina (2.677 g). Este se suspende en acetonitrilo (10 mL) y se pone en microondas a 160 ° C. El análisis mediante LCMS muestra que la reacción que se completa después de 30 minutos. La mezcla de reacción luego se suspende en acetonitrilo y se filtra. El precipitado resultante luego se seca para dar el compuesto del título. MS (ES+) m/e 498 (MH⁺)

- 15 *Etapas 2:* tert-butil éster de ácido {(R) -1 - [6- (2, 2 - Difeni) -etilamino) -9- ((1R, 4S) -4 - hidroxí-ciclopent-2-enil) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-carbámico



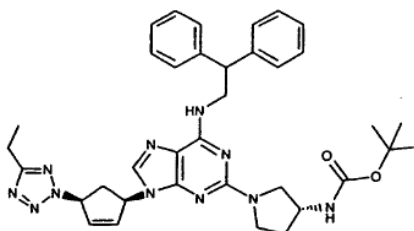
Se suspende tert-butil éster de ácido {(R) -1 -[6- (2, 2 - Difeni-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-carbámico (2.5 g) en THF (15 mL) bajo una atmósfera inerte y cristalería secada en horno. Se agrega hidruro de sodio (130 mg) a la suspensión agitada. Esta se agita hasta que ocurre disolución. Se ponen (1S, 4R) -cis-4 -Acetoxi-2-ciclopentan-1 -ol (865 mg) y trifenilfosfina (236 mg) en un matraz secado en horno bajo una atmósfera inerte, este se disuelve en THF (15 mL). Esta solución se agrega a la solución de tert-butil éster de ácido {(R) -1 - [6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-carbámico e hidruro de sodio por medio de jeringa. Luego se agrega tris-{Dibencilidenoacetona} -dipaladio (275 mg) y la reacción se agita a 50 ° C. Se muestra que se completa la reacción después de 1 hora mediante LCMS. La reacción se deja enfriar y el solvente se retira *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/metanol 25:1), dando el compuesto del título. MS (ES+) m/e 582.62 (MH⁺)

Etapas 3: etil éster de ácido (1S, 4R) -4 - [2- ((R) -3 -tert-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1 -il) -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - purin -9-il] -ciclopent-2-enil carbónico



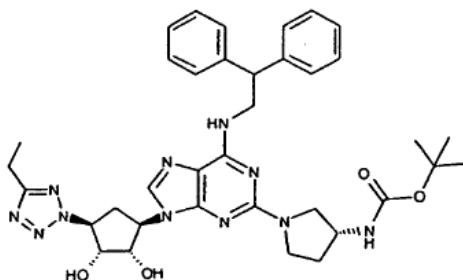
Se disuelve tert-butil éster de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-9-((1*R*,4*S*)-4-hidroxi-ciclopent-2-enil)-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (500 mg) en THF desoxigenado seco (10 mL). Se agrega piridina (416 mL) a la solución. Se predisuelve clorofornato de etilo (492 mL) en THF (2.5 mL) y se agrega en forma de gotas a la solución a 0° C. La reacción se agita a temperatura ambiente. El análisis mediante LCMS muestra la terminación de la reacción después de 2 horas. El solvente se retira *in vacuo*. El residuo se disuelve en diclorometano (10 mL) y se somete a partición contra 0.1 M HCl (10 mL). La capa orgánica luego se lava con agua (20 mL) y solución salina (10 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/metanol 40: 1). MS (ES+) *m/e* 655.46 (MH⁺).

Etapa 4: tert-butil éster de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-9-[(1*R*,4*S*)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclopent-2-enil]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico



Se agrega etil éster de ácido (1*S*,4*R*)-4-[2-((*R*)-3-tert-butoxycarbonilamino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopent-2-enil carbónico (760 mg) a etil tetrazol (125 mg) y trifenilfosfina (46 mg) en un matraz secado en horno bajo argón. Este se disuelve en THF anhidro (10 mL). Se agrega *tris*-(Dibencilidenoacetona)-dipaladio (53 mg) a la solución agitada. La reacción se agita a 50° C. El análisis mediante LCMS muestra la terminación de la reacción después de 1 hora. El solvente se retira *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/metanol 50:1). MS (ES+) *m/e* 662.4 (MH⁺).

Etapa 5: tert-butil éster de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-9-[(1*R*,4*S*)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9*H*-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico



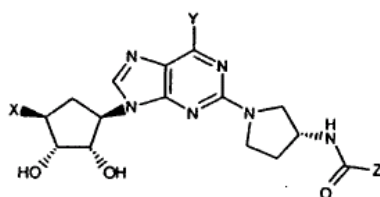
Se disuelve tert-butil éster de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-9-[(1*R*,4*S*)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclopent-2-enil]-9*H*-purin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (500 mg) junto con *N*-metilmorfolino-*N*-óxido (178 mg) en THF (5 mL). Se agrega tetraóxido de osmio 4 % en agua (500 mL) a la solución agitada. La reacción se agita a temperatura ambiente. El análisis mediante LCMS muestra la terminación de la reacción después de 72 horas. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre diclorometano y 0.1 M HCl. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira *in vacuo*. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/metanol 100:1- 50:1 -25:1). MS (ES+) *m/e* 696.43 (MH⁺)

Etapa 6: 3-[3-((*R*-1-[6-[bisfenil-etilamino]-9-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2,3-dihidroxi-4-(5-etiltetrazo)-2-il)-ciclopentil]-9*H*-purin-2-il)-[pirrolidin-3-il]-ureido)-bencenosulfonamida

Se desprotege tert-butil éster de ácido ((*R*)-1-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-9-[(1*R*,4*S*)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxyciclopentil]-9*H*-purin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico en HCl metanólico para dar la sal de clorhidrato de amina correspondiente. La amina libre se obtiene mediante neutralización con hidrogenocarbonato de sodio acuoso seguido por la elución de una columna C18 con gradiente de agua/metanol. El compuesto del título luego se prepara en una forma análoga al Ejemplo C1, Etapa 1 al reemplazar bencil éster de ácido {(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[2-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-carbámico con la amina libre anterior y reemplazar piridina-3-isocianato con el Intermedio 5.

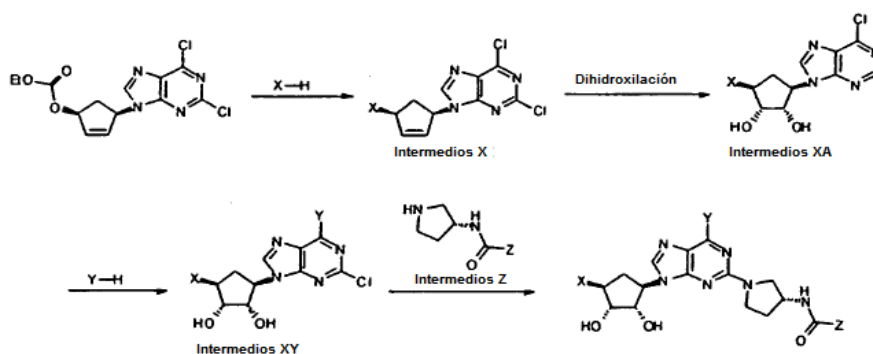
Ejemplos XYZ

Los ejemplos de la estructura XYZ se preparan en una secuencia multiparalela de las reacciones como se describe adelante.



Ejemplos XYZ

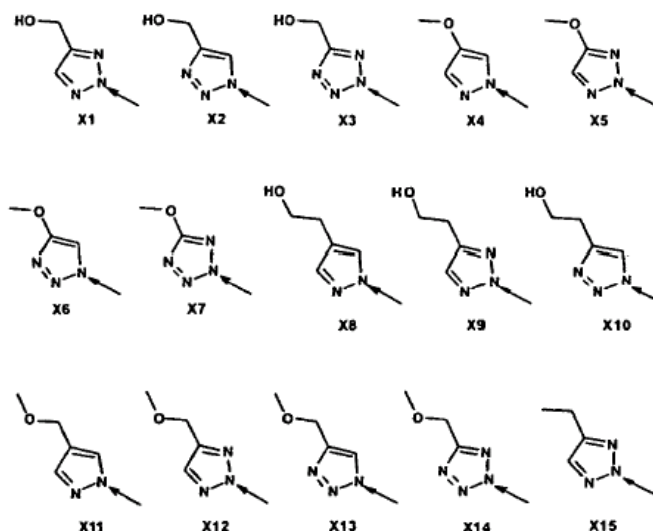
Esquema general:



Etapa paralela 1

La reacción del Intermedio 1, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio 3, Etapa a al reemplazar 4-hidroxiacetilpirazol con el heterociclo apropiado, individualmente, con los heterociclos X-H da los Intermedios X.

Heterociclos X-H



Los heterociclos X-H se preparan como sigue:

- X1-X8 y X15 se preparan siguiendo los procedimientos de la literatura.
- X11, X12 y X13 se preparan mediante O-metilación de los alcoholes correspondientes.
- X14 se prepara mediante la reducción del éster correspondientes al alcohol seguido por O-metilación.
- X9 y X10 se preparan de los derivados formilo correspondientes luego de procedimientos de homologación estándar.

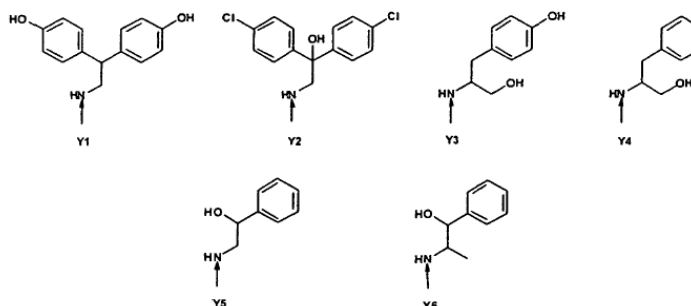
Etapa paralela 2

La reacción de los Intermedios X, individualmente, con el agente dihidroxilante tetraóxido de osmio o tetraóxido de rutenio da los Intermedios XA.

Etapa paralela 3

La reacción de Intermedios XA, en una forma análoga a aquella utilizada en la preparación del Intermedio 3 Etapa b al reemplazar 2, 2 -difenetilamina con la amina apropiada, individualmente con las aminas Y-H da los Intermedios XY.

Aminas Y-H

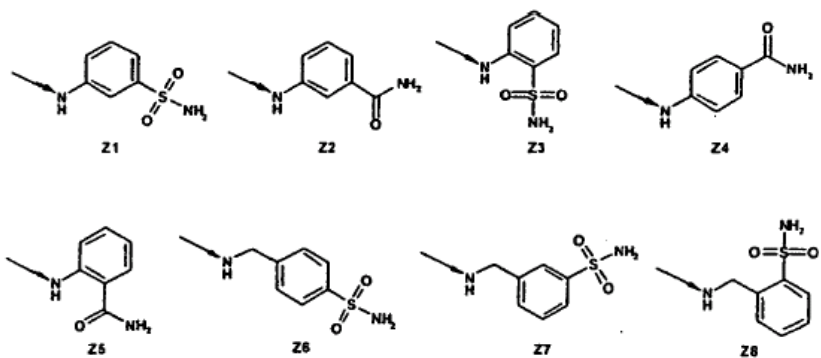


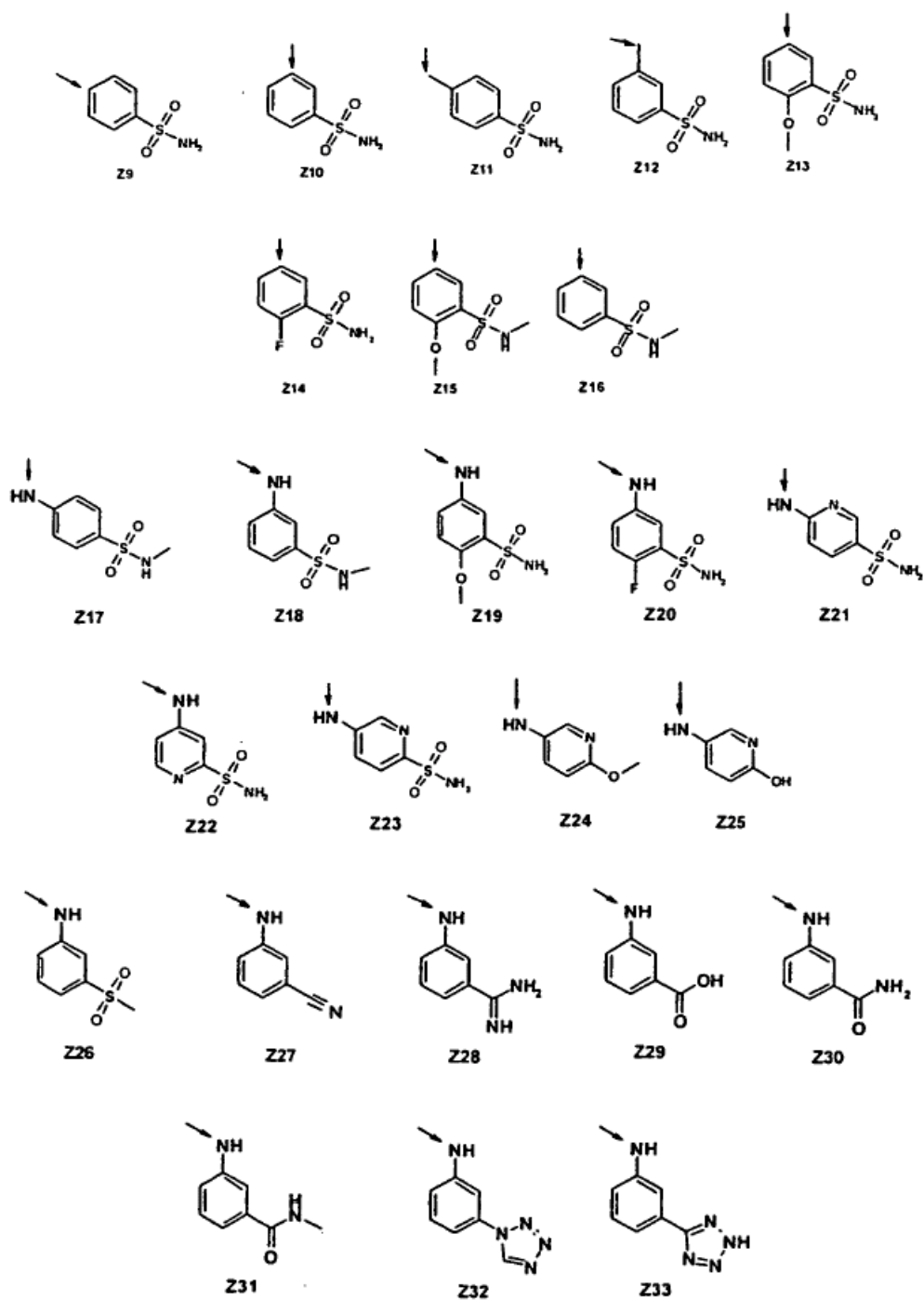
Etapa paralela 4

Se hacen reaccionar los intermedios XY en etanol hasta reflujo, o en DMSO a 90-110° C, durante 18-24 horas, individualmente, con un exceso 3 veces del Intermedio Z *apropiado*. Los Ejemplos XYZ se aíslan luego de purificación mediante cromatografía de fase inversa dirigida a masa.

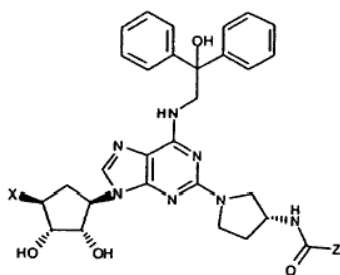
Intermedios Z

5 En donde Z =





Ejemplos W



Ejemplos W

Para los Ejemplos XYZ, en donde X = X2 una hidrogenólisis adicional de los cloruros arilo, individualmente, mediante hidrogenación de transferencia utilizando formiato de amonio con un catalizador de paladio sobre carbono en etanol da una serie adicional de los Ejemplos W.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

- 5 1- ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- (2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 10 1- { (R) - 1- [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (2- Etil-2H-tetrazol- 5- il) - 3, 4 - dihidroxi- tetrahydro- furan- 2- il] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 1- { (R) - 1- [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) - 5- (2- Etil-2H-tetrazol- 5- il) - 3, 4 - dihidroxi- tetrahydro- furan- 2- il] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 15 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-Etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 20 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi- tetrahydro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5R) -5- (2-etil-2H-tetrazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi- tetrahydro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran- 2- il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 25 4 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- (2, 2 - Difenil-etilamino) -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydrofuran- 2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 30 1-((R) -1 - [9- ((2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -Etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 35 4 - (3 - { (R) - 1- [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) - 5- (3 - Etil- isoxazol- 5- il) - 3, 4 - dihidroxi- tetrahydro- furan- 2- il] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 - { (R) - 1- [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) - 5- (3 - Etil- isoxazol- 5- il) - 3, 4 - dihidroxi- tetrahydro- furan- 2- il] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxitetrahydro- furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 40 1- ((R) -1 -{6- [2, 2-Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 -dihidroxi-tetrahydro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;

- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi- tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -5- (3 -etil-isoxazol-5-il) -3, 4 - dihidroxi- tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 5 1- ((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(2 R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- (2, 2 - difenil- etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 10 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 15 1-((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 20 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -Dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol-5-il) -tetrahidrofuran-2-il] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetil-isoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 25 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetilisoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- ((2R, 3R, 4S, 5S) -3, 4 -dihidroxi-5- (3 - hidroximetilisoxazol- 5-il) -tetrahidro-furan-2-il] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 30 1- { (R) -1 -[9- { (2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 - Dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxi- etil) - 2H- tetrazol- 5- il] -tetrahidrofuran- 2- il}- 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1- { (R) -1 -[9- { (2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 - Dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxi- etil) - 2H- tetrazol- 5- il] -tetrahidrofuran- 2- il}- 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)- 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 35 3 - (3 -((R) -1 - [9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)- 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- { (R) -1 -[9- { (2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 - Dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxi- etil) - 2H- tetrazol- 5- il] -tetrahidrofuran- 2- il}- 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 1- { (R) -1 -[9- { (2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 - Dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxi- etil) - 2H- tetrazol- 5- il] -tetrahidrofuran- 2- il}- 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 40 4 - (3 -((R) -1 - [9-((2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)- 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

- 3 - (3 -{(R) -1 - [9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -Dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) -2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)- 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- [(R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) - 2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il] -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 5 1- [(R) -1 - (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9-{(2R, 3R, 4S, 5R) -3, 4 -dihidroxi-5- [2- (2- hidroxi-etil) - 2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il] -3 -piridin-3 -il-urea;
- 4 - {3 - [(R) - 1- (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] - 9- { (2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxietil) - 2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il] - ureido)-bencenosulfonamida;
- 10 3 - {3 - [(R) - 1- (6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] - 9- { (2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - dihidroxi- 5- [2- (2- hidroxietil) - 2H-tetrazol-5-il] -tetrahidro-furan-2-il)-9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il] - ureido)-bencenosulfonamida;
- 1- { (R) - 1- [9- [(R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - ((S) - 4 - metil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-{(R) -1 - [9- [(R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 15 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 20 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 25 4 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5- dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 30 1- ((R) -1 -{6- (2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5- dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxibencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5- dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 35 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - ((S) -4 -metil-2, 5- dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (2, 5- Dioxo- imidazolidin- 1- il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] - 6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 40 3 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (2, 5- Dioxo- imidazolidin- 1- il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] - 6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 5 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-Dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 10 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi- ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 15 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4 - (2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) - 2,3 - dihidroxi-ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 20 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (3 - metil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (3 - metil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 25 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 30 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxoimidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 35 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxoimidazolidin- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) -ure ido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (3 -metil-2, 5-dioxo- imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il]-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 40 1- { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroxi- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il]-3 -piridin-3 -il-urea;

- 1- { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 5 3 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1- { (R) - 1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 10 1- { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- 2, 5- dioxo- imidazolidin- 1- il) -ciclopentil] - 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] - 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 - {(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] - 6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 15 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5- dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-2, 5- dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 20 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- 2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- 2, 5-dioxo-imidazolidin-1 -il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1- { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- pirazol- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 25 1- { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- pirazol- 1- il) -ciclopentil] - 6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 30 3 - (3 -{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) - 9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-{(R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil-pirazol-1 -il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 35 4 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- pirazol- 1- il) -ciclopentil] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 - { (R) - 1- [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil- pirazol- 1- il) -ciclopentil] - 6- ((S) - 1- hidroximetil- 2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il}- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1 R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- pirazol- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 40 1- ((R) - 1- {6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] - 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi- 4 - (4 - hidroximetil-pirazol- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;

- 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetilpirazol- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetilpirazol- 1-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 5 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 10 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 15 1-((R) -1 - (9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 20 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 25 4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxi- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (4 - hidroximetil- [1, 2, 3]triazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il)-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 30 - 9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 35 3 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- (2, 2 - difeniletilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 -piridin-3 -il-urea;
- 1-((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)-3 - (3 - hidroxi-bencil) -urea;
- 40 4 - (3 -((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il) -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

3 - (3 - ((R) -1 - [9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - Dihidroxi-4 - (5- hidroximetil-tetrazol-2-il) -ciclopentil] -6- ((S) -1 - hidroximetil-2- fenil-etilamino) -9H- purin-2-il] -pirrolidin-3 -il)- ureido) -bencenosulfonamida;

1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetiltetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 -piridin-3 -il-urea;

5 1- ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetiltetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) -3 - (3 - hidroxil-bencil) -urea;

4 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetiltetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

10 3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- (4 - hidroxil- fenil) -etilamino] -9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi-4 - (5- hidroximetiltetrazol-2-il) -ciclopentil] -9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

3 - [3 - ((R) -1 -{6- [2, 2 - Bis- fenil- etilamino] - 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2,3 - dihidroxi- 4 - (5- etil- tetrazol- 2- il) -ciclopentil] - 9H- purin-2-il}-pirrolidin-3 -il) - ureido] -bencenosulfonamida;

o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como un producto farmacéutico.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico o antitusivo, dicho compuesto y dicha sustancia de fármaco está en la misma composición farmacéutica o una composición farmacéutica diferente.

4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 5. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o obstrucción de las vías respiratorias.